Université de PARIS V.R. DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 *N°* 102

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Yves LEMOILLE

Né le 26 Mai 1941 à ALGER

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le ***19***

TECHNIQUE - INDICATIONS
ACCIDENTS et INCIDENTS
DES AMNIOCENTESES

A propos de 200 Amniocentèses tardives

Président : Monsieur Roger HENRION, Professeur

Université de PARIS V.R. DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1973 *N°*

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Yves LEMOILLE

Né le 26 Mai 1941 à ALGER

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le *19*

TECHNIQUE - INDICATIONS
ACCIDENTS et INCIDENTS
DES AMNIOCENTESES

A propos de 200 Amniocentèses tardives

Président : Monsieur Roger HENRION, Professeur

UNIV.
LEIDEN,
BIBL.

A MES PARENTS

avec ma tendresse et ma profonde
reconnaissance

A MA FEMME

en témoignage de son aide affectueuse
et efficace

A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur VARANGOT

Professeur de la chaire de Clinique
obstétricale à l'Hôpital PORT-ROYAL
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie de Chirurgie

qu'il trouve ici l'Hommage
de notre respectueuse gratitude
et le témoignage de notre
profond respect

A Monsieur le Professeur HENRION

Professeur à la Faculté COCHIN PORT-ROYAL
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux

qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse
de nous guider de son aide
bienveillante à sa
réalisation.

qu'il nous soit permis de
lui exprimer notre grand respect
et notre déférente gratitude

A Monsieur le Professeur MICHELON

Chef du service de la Maternité de
SAINT-GERMAIN-en-LAYE

qui nous a accueilli
comme interne dans son
service et qui nous a enseigné
les premiers éléments de la chirurgie
obstétricale.

qu'il soit permis de lui exprimer
notre respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Docteur BAUDRY

Ancien Chef de Clinique de la Faculté
Chef de Service de l'Hôpital de
Corbeil

qui nous a accueilli
comme interne dans son
service avec beaucoup de bienveillance

en témoignage de notre
respectueux attachement

A nos Maitres d'externat dans

les Hôpitaux de Paris

I N T R O D U C T I O N

Depuis que la mortalité maternelle a pratiquement disparu des maternités, le souci constant des accoucheurs a été la diminution de la mortalité et de la morbidité foetale.

Dès lors, le domaine de l'obstétrique s'est étendu à deux sciences nouvelles, la foetologie et la néonatologie qui surent intégrer les techniques avancées de la recherche scientifique.

Ces préoccupations ont amené à mieux connaitre la physiologie du foetus afin de déceler aussi précocément que possible, un état pathologique anténatal. Et parmi les multiples procédés qui se sont développés pour préciser la vie intra utérine du foetus, les études sur le liquide amniotique, obtenues par Amniocentèse , tiennent une place privilégiée. Ce liquide se présente comme une des voies d'approche les plus sûres de la vitalité foetale puisqu'il semble bien que tout état pathologique du foetus, retentisse sur les constituants de son milieu ambiant.

Mais la conception de l'importance du liquide amniotique comme miroir de l'activité foetale est une notion récente et en 1962 HANNON s'étonnait que le liquide amniotique soit considéré comme un milieu inerte et il écrivait "la citerne amniotique n'est pas une eau stagnante ni une vessie extra foetale".

Son Etude a pris un développement d'une grande ampleur dès que fut mis en relief son intérêt dans le dépistage de l'atteinte foetale au cours des Iso Immunisations Rh.
Et dès lors, les applications nombreuses découlèrent de ces Travaux.

Ils permirent parallèlement à une meilleure connaissance physiologique du milieu amniotique, d'apporter des éléments d'évaluation de la souffrance foetale en fin de grossesse, données particulièrement importantes au cours des grossesses à "Hauts risques". Bien plus, les résultats de ces recherches amenèrent des éléments décisifs à la résolution d'un deuxième grand problème de ces grossesses pathologiques, qu'est l'appréciation de la maturité foetale. Celle-ci peut être

cernée avec plus de précision grâce aux renseignements fournis par l'étude du liquide amniotique, diminuant les risques d'une immaturité foetale en cas de nécessité d'interruption de grossesse. Mais les travaux portèrent surtout sur ses variations physiologiques ou pathologiques au cours du dernier trimestre de la grossesse.

Néanmoins, depuis 1956 et surtout après 1960, certains chercheurs portèrent leur attention sur les renseignements que pourrait fournir le liquide amniotique dès le deuxième trimestre de la grossesse et ils mirent en évidence l'importance des prélèvements à cette période, pour le dépistage anténatal d'affection génétique.

Mais ces travaux rencontrent en France une certaine réticence par les graves problèmes de morale et d'éthique médicale que soulève l'interruption de grossesse, seule solution proposée dans l'immédiat, pour la prévention de ces risques.

Il ne nous appartient pas de discuter ici de cette dernière question qui ne peut trouver de réponse qu'au niveau de la conscience de chacun, mais il semble que ces études ne peuvent être ignorées du fait de leur dimension et des nouvelles perspectives qu'elles sont suceptibles d'offrir dans le dépistage et éventuellement le traitement de certaines maladies congénitales.

Ainsi, au cours de la grossesse, l'étude du liquide amniotique se fait par ponction abdominale ou Amniocentèse dont nous étudierons :

- la technique
- les Indications
- les incidents et les Accidents.

Nous tenterons ainsi de faire le point des renseignements que nous procure l'examen du liquide en fin de grossesse, grâce à 200 Amniocentèses pratiquées dans le Service de Gynécologie et d'Obstétrique du Professeur VARANGOT à PORT-ROYAL. Et nous comparerons nos résultats à ceux de la littérature.

Pour les amniocentèses précoces notre expérience est encore trop limitée pour tirer des conclusions intéressantes. Aussi notre but sera t-il de faire le point sur ce sujet à la lumière des publications étrangères.

AMNIOCENTESE TARDIVE

A/ DEFINITION ET GENERALITES.

L'amniocentèse tardive se définit comme la ponction de la cavité amniotique pratiquée après la 28 eme semaine d'aménorrhée.

SMARTZ en 1882 a eu le premier l'idée de prélever du liquide amniotique par voie abdominale, mais le premier succès par cette méthode, n'a été publié qu'en 1919. En 1920, WORSMER rapporte la possibilité du traitement de l'Hydramnios aigu par Amniocentèse.

Dès lors, cette technique ne fut utilisée que dans cette indication et il fallut attendre 1930 pour que MENES laisse entrevoir les possibilités diagnostiques offertes par cet examen, grâce à l'injection d'un produit de contraste dans la cavité. Aussi, au cours de ses 21 premières amniographies, il précisa la position du foetus et visualisa le placenta. Puis, quelque temps plus tard, GRAIGEON et ses collaborateurs, utilisèrent cette méthode pour induire le déclenchement du travail par injection d'un soluté hypertonique.

Mais, à la suite des premières intrusions dans la cavité amniotique, au cours desquelles étaient fréquemment injecté des produits divers, un certain nombre d'accidents furent rapportés, ce qui entraina une certaine polémique sur les avantages et les dangers de l'emploi de l'amniocentèse.

Après une certaine éclipse consécutive à ces publications alarmantes, l'intérêt de l'étude du liquide amniotique et par la suite, celui de l'amniocentèse, s'affirma grâce aux travaux de BEVIS et WALKER (1)

Ainsi, en montrant l'étroite corrélation qui existait entre le taux de biliburine amniotique et la gravité de l'atteinte foetale au cours des isoimmunisations Rh, ils soulignaient, par là même, l'importance fondamentale de cet examen dans la surveillance de cette maladie foetale.

Il restait à préciser les risques que faisait encourir cette

amniocentèse et LILEY (2) en 1960, publia une première étude détaillée sur les accidents qui pouvaient en découler.

En France, ce n'est que très progressivement, sous l'impulsion d'A. MAYER (3) et de ses collaborateurs, que l'amniocentèse transabdominale perdit son caractère d'exception.

Parallèlement, les recherches fondamentales sur le liquide amniotique se multiplièrent, accroissant les informations nouvelles. Celles-ci permirent une extension de l'indication de l'amniocentèse au diagnostic et la surveillance de la vitalité foetale au cours de certains états pathologiques ainsi qu'à la détermination de la maturité foetale.

Mais la ponction amniotique n'est pas un geste d'une totale inocuité et si rares que soïent les complications, elles ne sont pas sans importance et nous ne pouvons pas les ignorer, surtout parce que cet examen, sans qu'il soit un examen de routine, est devenu un examen de pratique courante.

Pour notre part, nos 200 amniocentèses ont été effectuées généralement par les chefs de clini ques ou les assistants, entre le ler janvier 1968 et le 31 décembre 1972, au cours de 116 grossesses.

Durant cette période, elles se répartissent comme suit :

ANNEE	NOMBRE DE PONCTION	NOMBRE DE PATIENTES
1968	10	6
1969	29	9
1970	35	19
1971	42	25
1972	84	57

Nous avons éliminé de notre étude les ponctions amniotiques précédant une transfusion in utero, ainsi que celles qui servaient de support à des amniographies pour nous attacher seulement à celles pratiquées dans un but diagnostic.

La répétition des ponctions au cours d'une même grossesse est très variable selon l'affection en cause et le terme de la grossesse.

Aussi, au cours d'une même grossesse, nous observons :

NOMBRE DE FEMMES	NOMBRE D'AMNIOCENTESES
77	1
25	2
12	3
6	4
3	5
1	6
1	7

B/ TECHNIQUE

1) Généralités

Théoriquement, la ponction amniotique peut être envisagée par 2 voies, vaginale et abdominale. En fait, la discussion entre les adeptes de la voie haute et de la voie basse, est pratiquement close.

La voie basse qui consiste à atteindre le liquide amniotique en traversant le cul-de-sac vaginal antérieur, comme l'a décrite RUTTNER (4), est pratiquement abandonnée en raison du risque d'infection amniotique par voie ascendante, et de déclenchement du travail.

Aussi la voie abdominale est la voie communément choïsie, depuis la description initiale de la technique faite par LILEY (2) à laquelle FREDA (5) et QUEENAN (6) ont apporté quelques précisions de détails, les modalités techniques ont fait l'objet de mise au point pertinente, portant surtout sur les sites de ponctions et sur l'importance de la localisation placentaire (6-7-8-9).

La technique que nous utilisons est proche de celle publiée en 1968 par RAVINA (10).

Avant d'entreprendre le temps opératoire, il importe de faire un examen clinique soigneux et si possible de localiser parfaitement le placenta.

2) L'examen clinique

Un examen obstétrical minutieux est toujours nécessaire quelle que soit la tranquilité d'esprit apportée par la localisation placentaire.

- par la palpation, il importe d'apprécier la présentation du foetus, de repérer la position du dos et l'on sait que classiquement, le placenta est à l'opposé de celui-ci. Eventuellement, le caractère plus ou moins élevé ou excentré de la présentation peut faire suspecter l'existence d'un placenta praevia.
- le toucher vaginal combiné au palper, permettra de préciser l'état du segment inférieur, la mobilité de la présentation, son degré d'engagement. Ces éléments pouvant faire modifier la technique.
- L'auscultation foetale sera systématique, avant et après l'amniocentèse et à ce titre, les appareils à effet doppler peuvent rendrent ici de grands services.

Ainsi, certains auteurs pensent que l'examen clinique peut être suffisant pour éliminer la présence du placenta au niveau du point de ponction et ne réserve la localisation placentaire qu'aux cas douteux (1-2).

Cependant, cette opinion n'est pas partagée et depuis 1966, date à laquelle FREDA soulignait l'importance de la localisation placentaire, cet examen semble devenir essentiel pour beaucoup.

3) Localisation placentaire

A/ Utilité

En fait, plutôt que de préciser la localisation placentaire exacte, il convient de déterminer si le placenta ne se situe pas à l'endroit où l'on veut faire la ponction.

Ainsi les conséquences de la transfixion placentaire pourront être diminuées.

Cette atteinte placentaire parait fréquente puisqu'en 1961 LILEY (2) estimait que sa fréquence était de l'ordre de 40 % au cours de ses 200 ponctions amniotiques. Après la localisation par contre, FREDA (12) n'a pas retrouvé son atteinte dans aucune de ses 900 amniocentèses.

Les conséquences de la traversée placentaire n'apparaissent pas toujours. Aussi certaines de leurs statistiques en ce qui concerne les accidents, ne sont pas plus mauvaises que les autres (10-13). Par exemple, en 1972 STAND (14) qui ne réserve la localisation placentaire qu'en cas d'examen suspect, n'a relevé aucune complication maternelle ou foetale dans ses 200 cas.

Cependant, récemment, RYAN et GARY (9) d'une part, CURTIS (15) d'autre part, considérant que l'Hémorragie foetale, consécutive le plus souvent à une atteinte placentaire, est le risque actuel le plus grave de l'amniocentèse, insistent sur la localisation placentaire comme prévention de cet accident.

Aussi, il semble que devant l'inocuité d'un tel examen, il soit souhaitable de ne pas s'en passer. Et si les complications de la transfixion placentaire sont rares en regard de sa Fréquence, elles peuvent être graves tant pour la mère que pour le foetus.

B/ Technique

Déjà, si la localisation ultra sonique par effet dopller, reprenant le souffle placentaire constitue un progrès, l'absence de

souffle en regard du point de ponction choisi peut apparaitre suffisant (16).

Mais il est préférable d'avoir une localisation véritable. Celle-ci peut-être obtenue par repérage isotopique ou par une échographie bidimentionnelle.

1/ Le repérage Isotopique.

Deux techniques différentes peuvent être employées :

- La cartographie à l'Iode 132 ou au Chrome 51 donne une localisation facile à interpréter, si le placenta est antérieur, mais l'interprétation est plus difficile si celui-ci est postérieur. Un calque du dessin placentaire doit être fait pour être conservé dans le dossier.

- La scintigraphie au Technicium 99 M est plus commode. Le Placenta est facilement visible sur des photographies prises de face et de profil. Il apparait comme une tache noire sur un fond blanc.

Cette technique limite les erreurs d'interprétation et montre mieux les insertions postérieures.

Depuis 1968, nous utilisons à PORT-ROYAL, le repérage isotopique surtout par scintigraphie. Elle nous apparait comme la méthode la plus sûre.

Cependant, elle nécessite un équipement lourd et rend impossible un examen extemporain. Aussi, dans de rares circonstances où les détails pour obtenir cet examen étaient trop longs; nous avons dû nous en passer. Dans 3 cas d'urgence nous n'avons utilisé que les données de l'examen clinique et la palpation. Celles-ci rassurantes, nous ont permis de pratiquer ces trois ponctions sans incident.

Enfin, il faut savoir que la précision de la localisation placentaire a ses limites et il faudra en particulier se tenir à distance de l'aire placentaire délimitée par le repérage isotopique.

2/ L'échographie bidimensionnelle.

C'est une excellente méthode de repérage mais elle nécessite un appareillage couteux, et des opérateurs avertis pour son interprétation (16-17) Cette technique semble avoir la préférence de nombreux auteurs français et étrangers et semble devoir à l'avenir, se développer au dépend de la localisation isotopique.

BAND (18) propose même de suivre la progression de l'aiguille de ponction sur l'écran de l'échographie.

4/ Choix du lieu de ponction

Schématiquement, ce choix se limite à trois options :

- La Ponction péri-ombilical
- La ponction dans le sillon du cou.
- la Ponction supra symphysaire.

A) La Ponction supra symphysaire

C'est le procédé qui a notre préférence du fait de sa simplicité et de son inocuité.

Ses seules contres-indications sont la présence d'un placenta antérieur ou d'une cicatrice abdominale témoin d'une chirurgie obstétricale ou gynécologique.

La présence d'une présentation totalement fixe ou engagée peut être une impossibilité d'utilisation de cette voie. Ceci ne parait pas être l'écueil que souligne MAGNIN, puisque plus des 2/3 de nos ponctions ont été pratiquées par cette voie.

Un impératif particulier est de s'assurer la vacuité vésicale. Celle-ci sera obtenue préférentiellement par une vidange spontanée, évitant par là même une surinfection par le sondage responsable d'élévations thermiques inquiétantes dans les suites de l'amniocentèse.

Sa réalisation est simple :

1°/ Il faut d'abord refouler au-dessus de la symphyse le pôle foetal par voie abdominal ou en s'aidant du toucher vaginal. Il sera ensuite maintenu par la main gauche ou par un aide.

Ce maintien est difficile en cas de siège où la malléabilité ne permet pas une bonne prise.
On pourra s'aider en plaçant la patiente dans une position de Tledelenbourg plus ou moins accentuée.

2°/Le pôle foetal maintenu solidement au-dessus de la symphyse, l'opérateur enfoncera l'aiguille de la main droite entre la symphyse et la présentation. L'aiguille sera dirigée verticalement et très généralement on observe une émission facile et abondante du liquide amniotique et les échecs sont rares.

La sécurité de cette méthode est bien supérieure aux deux suivantes. Le risque de lésions foetales est pratiquement inexistant, ainsi que celui de léser un cordon en cas de procubitus. Il est en effet flottant et mobile, ayant toutes les chances de fuir sous l'aiguille.

Cependant, l'Ecole Lyonnaise (19) fait un certain nombre de reproche à cette voie. Tout d'abord, le segment inférieur n'est souvent pas encore amplie. Son épaisseur et sa faible importance rend difficile Le contrôle de la profondeur à laquelle l'aiguille doit être enfoncée. Cette difficulté d'appréciation rend compte de la possibilité d'atteinte d'un placenta inséré sur la paroi postérieure de l'utérus, si l'aiguille est poussée un peu trop loin.

Enfin, le risque de rupture des membranes leur apparait d'autant plus important que le point de traversée des membranes s'approche de l'orifice interne du col.

B) La Ponction dans le sillon du cou

C'est la voie préférentielle pour QUEENAN (20) FREDA(21) et DUMONT(19).

Mais la poche visée est petite comprise entre la paroi antérieure de l'utérus, le moignon de l'Epaule, la tête et le cou qui forment le fond de la poche. Le volume de cette poche peut être diminuée par la présence de circulaire et l'atteinte cordonale, bien que rare, est toujours possible.

Aussi, cette poche est souvent difficile à trouver, l'aiguille étant soit trop superficielle dans le muscle utérin, soit trop profonde impactée dans le foetus et les échecs, même quand l'aiguille semble en bonne place, ne sont pas rares (10).

Nous avons utilisé cette voie 13 fois dans notre série, lorsque la tête était engagée ou difficilement refoulable.

C) La Ponction péri-ombilicale

Ce fut le lieu de ponction initialement choisi et décrit par la plupart des auteurs avant 1967. Elle garde encore quelques adeptes. Mais en France, elle est pratiquement abandonnée et n'est utilisée que lorsque l'abord de la partie inférieure de l'utérus est rendu impossible par l'interposition placentaire. C'est la raison qui nous a amené à utiliser cette voie dans 10 ponctions amniotiques.

Même après la localisation placentaire, ce procédé comporte un certain nombre de risque. Ni le foetus, ni le cordon ne sont à l'abri de lésions traumatiques puisque la poche visée est circonscrite par l'abdomen et les membres du foetus à l'endroit où le cordon se trouve pelotonné. D'autre part, il faut rester à distance des bords en se méfiant de la dextrorotation gravidique.

5/ Technique opératoire.

La patiente est placée en décubitus dorsal vessie vidée, l'ayant au préalable assurée du caractère tout à fait indolore de l'examen.

La prémédication semble inutile. LILEY estime pour sa part que l'injection d'atropine diminue la fréquence d'Hypotension de décubitus.

Il a recourt à l'anesthésie locale du point de ponction. Nous réservons celle-ci aux patientes particulièrement pusillanimes mais nous avons été amené dans un cas à pratiquer cette amniocentèse sous anesthésie générale.

L'aseptie doit être toujours rigoureuse. Le nettoyage préalable de la peau sera complété d'un badigeonnage avec un antiseptique local. Le champ opératoire sera délimité par des champs stériles et la ponction sera effectuée les mains gantées.

Le matériel nécessaire sera déposé sur une table recouverte d'un drap stérile et comprendra pour une ponction amniotique dans un but diagnostic, un jeu de trocart fin à ponction lombaire, d'un calibre de 9/10 à 12/10e de millimètre, d'une longueur de 7 à 10 centimètres. Il faut une gamme de trocard afin de pouvoir en changer facilement si le premier utilisé, n'apparait pas adéquat.

A ces aiguilles dont on vérifiera le bon fonctionnement du mandrin, on adjoindra des seringues stériles s'adaptant parfaitement, ainsi qu'un certain nombre de tubes destinés à recueillir le liquide. En ce qui concerne le dosage de la Biliburine intra-amniotique, les tubes devront être protégés de la lumière.

Le lieu de ponction choisi on traversera la peau, seul point légèrement sensible. Puis, lentement, l'aiguille sera enfoncée perpendiculairement à la paroi. Et il est important de bien percevoir les ressauts successifs à la traversée de la peau, de l'aponévrose et du muscle utérin avant de pénétrer dans la cavité amniotique. Mais une certaine habitude est nécessaire pour se rendre compte que l'aiguille est dans la cavité et de ne pas être tenté de la pousser trop loin.

Le mandrin enlevé, trois éventualités sont possible :

- il s'écoule du liquide. On adapte la seringue et l'on recueille la quantité nécessaire.
- au pavillon de l'aiguille apparait une goutte de sang, l'aiguille n'a vraisemblablement pas traversé complètement le muscle utérin si les moyens dont on dispose permettent de préciser son origine maternelle ou foetale, on devra le recueillir et l'analyser. Il est préférable de retirer l'aiguille et de recommencer la ponction avec une autre aiguille, car la présence de sang peut gêner l'étude du Liquide Amniotique.
- Aucun liquide ne sort par l'aiguille de ponction. Il suffit de vérifier si l'aiguille n'est pas fichée dans le foetus. Généralement, les mouvements du foetus sont transmis à l'aiguille. Il suffit de retirer l'aiguille de quelques millimètres.

  En cas d'insuccès persistant, il faut de la patience. On palpera l'utérus afin de modifier la répartition des masses

liquidiennes. On mobilisera l'aiguille avec prudence et souvent, après quelques instants, on aura la surprise de voir le liquide s'écouler facilement.

Pour certains, l'apparition d'une contraction utérine au cours de la ponction, doit faire suspendre l'amniocentèse jusqu'à la fin de celle-ci . FREDA conseille de retirer l'aiguille du muscle utérin pour retranspercer celui-ci, dès la disparition de la contraction.

Le liquide recueilli dans la seringue, il faut la désolidariser de l'aiguille. Puis retirer celle-ci, ce qui évite qu'une goutte de sang recueillie lors de la traversée de la paroi utérine, ne vienne souiller le liquide amniotique destiné à l'examen spectophotométrique.

Nous n'insisterons pas sur l'injection intra amniotique d'antibiotiques, tel que l'avaient préconisé LILEY BEVIS et SAVIGNAC . Elle est rejetée par la plupart des auteurs car non seulement elle n'empêche pas pour autant l'infection amniotique, mais encore elle risque de sélectionner des germes hautement pathogènes.

6) Conclusion

Ainsi, pour schématiser le chapitre de la technique, nous dirons :

- qu'une localisation placentaire précise qu'elle qu'en soit la technique utilisée
- une aseptie rigoureuse
- une voie suspubienne préférentielle

sont les 3 critèresqui permettent de minimiser la fréquence des complications de l'Amniocentèse.

B. INDICATIONS DE L'ANMIONCENTESE.

Depuis qu'a été mis en valeur, les renseignements fournis par l'étude de la biribubinanmnie par rapport au diagramme de LILEY, dans l'incompatibilité foeto maternelle avec Allo Immunisation au facteur rhésus, les recherches sur le liquide amniotique ont permis un élargissement des indications.

Nous ne voulons citer que les indications pratiques en laissant de côté les analyses du liquide amniotique dans un but de recherche pure.

Nous grouperons nos indications en deux chapitres :

- Les indications dans un but diagnostic et thérapeutique où seront étudiés :

    . les iso Immunisations Rh
    . l'Appréciation de la souffrance foetale
    . la détermination de la maturité foetale
    . enfin l'emploi de l'amniocentèse dans le dépistage des malformations foetales.

- Les indications d'ordre thérapeutique

    . dans les hydramnios
    . dans la transfusion foetale in utero
    . dans le déclenchement du travail
    . dans les essais de traitement de l'hypotrophie par l'injection intra amniotique d'Acides Aminés.

Nous étudierons auparavant les indications de la ponction amniotique au cours de nos 200 amniocentèses.

Analyse de nos indications

Année	Nombre de dossier	Nombre de PA	Pour Incompatibilité Rhésus	Pour souffrance et maturité foetale
1968	6	10	10	0
1969	9	29	29	0
1970	19	35	23	12
1971	25	42	27	15
1972	57	84	33	51

L'appréciation de la maturité foetale par amniocentèse n'a été mise en route qu'en cours de l'année 1970. Jusqu'à cette date, nos indications de ponction amniotique se résumaient aux incompatibilités foeto-maternelles R.H. Dans ce domaine, celles-ci paraissent stables. Depuis 1970, l'appréciation de la maturité foetale et de la souffrance à PORT - ROYAL, a pris une extension du fait de l'accroissement de sa précision et d'autres, à cause du recrutement en grossesse pathologique du service.

Nous avons regroupé sous le même intitulé, la recherche de la maturité et de la souffrance foetale. Cette dernière sous entend la possibilité d'une interruption de grossesse dans laquelle l'appréciation de la maturité foetale est fondamentale. Aussi, nos recherches sont elles couplées dans ces indications.

L'indication de la ponction amniotique est relativement peu fréquente. Celle-ci a été pratiquée 84 fois en 1972 alors que 2272 femmes avaient accouché à la Maternité. Ainsi, globablement, l'indication de l'Amniocentèse a été posée dans près de 2 % des grossesses.

A/ Les indications dans un but diagnostic et thérapeutique

I. L'Amniocentèse dans les isoImmunisations Rh

a) Généralités.

Avec la sérothérapie Anti D, l'arsenal prophylactique de l'isoimmunisation s'est enrichi d'une arme de choc mais cette proplylaxie ne pourra prendre tous ses effets, que dans un délai d'une dizaine d'années. Aussi, l'amniocentèse reste t-elle toujours d'actualité pour la surveillance des grossesses avec isoimmunisation anti Rhésus.

BEVIS (1) dès 1952, avait attiré l'attention sur la relation entre l'augmentation de la concentration des pigments biliaires dans le liquide amniotique et la gravité de la maladie hémolytique chez le nouveau né. En 1956, il préconise l'examen spectrophotométrique du liquide prélevé par amniocentèse pour surveiller les immunisations anti D (1).

WALKER en 1957(61) précise la valeur de cet examen pour apprécier la gravité de la maladie hémolytique foetale. Celui-ci est passé depuis, dans la pratique courante pour surveiller l'évolution de l'atteinte foetale au cours des grossesses chez les femmes immunisées (20.25.37.62.63.64.)

Ainsi, actuellement, cette surveillance, basée sur le dosage des pigments biliaires dans le liquide amniotique, est bien codifié.

b) Principes de la surveillance

I. Dosage des pigments biliaires dans le Liquide Amniotique

Il peut être effectué par une méthode chimique ou par une méthode spectophotométrique.

A/ Dosage chimique de la bilirubine amnictique.

Quelle que soit la méthode employée, le dosage chimique présente des difficultés du fait de la faible concentration des pigments biliaires dans le liquide amniotique. On leur préfère les évaluations spectophotométrique. (2.3.34)

B/ Dosage spectrophotométrique de la Bilirubine

Cet examen utilise les propriétés d'absorption de la lumière par les pigments biliaires.

1° Etude des densités optiques

Le Spectrophotomètre donne habituellement directement la densité optique. Les densités optiques sont relevées entre les longueurs d'onde comprises entre 320 mμ et 600 mμ. soit par enregistrement continu, soit de 10 en 10 mμ.

Les résultats les plus intéressants sont situés aux environs de 450 mμ, zône d'absorption des pigments biliaires ainsi que dans la zône d'absorption des autres pigments qui peuvent être observés dans le liquide amniotique : 405mμ pour le méconium, 415 mμ pour l'oxyhémoglobine qui donne aussi deux pics accessoires à 540 mμ et 575 mμ .

Les densités optiques sont reportées sur un papier millimètres afin de construire la courbe d'absorption du liquide.

2° La courbe d'absorption

La construction de la courbe sur papier millimètre arithmétique ou les densités optiques sont portées en ordonné , et les longueurs d'onde en abcisse a été proposé par A. MAYER (10). Ces auteurs ont [illegible] 5 catégories de courbe selon l'importance du pic dans la zône de 450 mμ . Chacune de ces catégories désignées de I à V correspond à une forme de gravité, de plus en plus grande, de la maladie foetale.

Cependant, cette représentation ne permet pas une classification toujours très précise et il est parfois difficile de déterminer la catégorie exacte dans laquelle il faut situer un résultat.

LILEY a proposé en 1961 (65) une méthode d'évaluation à partir d'un tracé établi sur un papier millimètre à ordonnée logarithmique. Le tracé correspond à un liquide normal, dépourvu de pigments et de cette manière rectiligne et l'évaluation du pic de bilirubine est obtenu par la différence entre la densité optique de la courbe à

450 mμ et celle de la tangente à la courbe. Les points de tangence se situent approximativement vers 365 et 550 mμ.
Les résultats obtenus à partir du calcul, préconisé par LILEY, du pic à 450 mμ est appelé indice optique de LILEY. Ces indices optiques peuvent aussi être comparés entre eux et la classification des liquides en est certainement facilité.

L'indice de LILEY est mondialement connu et c'est à lui que la plupart des auteurs se réfèrent.

LILEY a aussi étudié la relation entre les résultats de cet indice optique et les examens biologiques de l'enfant à la naissance. Il a trouvé que les modifications de cet indice reflétaient les modifications du taux d'hémoglobine au cordon(2).

Cependant et ceci est un des apports importants des travaux de LILEY sur le liquide amniotique, il a montré que cette relation étant également fonction du terme de la grossesse, une diminution du pic de bilirubine étant observé constamment au cours des dernières semaines de celle-ci.

Ainsi, l'interprétation de l'examen du liquide amniotique ne peut-être faite que si l'on tient compte du terme de la grossesse. Ainsi est né le diagramme de LILEY employé actuellement pour la surveillance des grossesses Immunisées sur ce diagramme . Sont définies trois zônes de gravité clinique et biologique , différentes entre la 28eme et la 38eme semaine.

Enfin, FREDA a montré la valeur pronostique satisfaisante de ces résultats à condition de ne retenir que les résultats correspondants à des prélèvements recueillis au plus, deux semaines avant la naissance.

3° Causes d'erreurs .

Des difficultés d'interprétation peuvent résulter de la présence dans le liquide amniotique de pigments qui gênent l'appréciation de la concentration en bilirubine.

La présence d'Hémoglobine donne un pic à 415 mμ qui peut englober le pic lié à la bilirubine.

Pour cette raison, l'étude Spectophotométrique ne peut être utilisée quand le liquide est sanglant. Le dosage chimique devient alors d'un plus grand intérêt.

La présence de méconium est encore beaucoup plus gênante. Le pic méconial est parfois difficile à distinguer de celui de la bilirubine. Mais il est péjoratif car il traduit un état de souffrance foetale.

Enfin, la dégradation de la bilirubine à la lumière peut être lourde de conséquence car elle ferait sous estimer l'atteinte foetale. Ce fait commande donc de mettre le liquide à l'abri de la lumière dès son prélèvement.

II. Interprétation des résultats des examens Spectrophotométriques

Le rapport entre la sévérité de l'atteinte foetale et la concentration de la bilirubine dans le liquide amniotique est satisfaisant, dans la mesure où l'on tient compte des observations de LILEY concernant les modifications en fonction du terme du prélèvement. De toutes les méthodes proposées, celle qui a été préconisée par LILEY est la plus simple et la plus valable (65).

L'analyse des résultats publiés souligne que le pronostic foetal a été considérablement amélioré par rapport à ceux qui étaient obtenus avec les seuls examens sérologiques, à condition que l'on ne tienne compte que des liquides non souillés de sang. ROBERTSON(37) obtient 91 % d'interprétations exactes et BOWMAN 97 % (66).

D'autre part, l'interprétation du diagramme de LILEY n'a de véritable signification qu'à partir de la 28 eme semaine de la grossesse, comme l'ont montré les études de BARTSCH(67).

Ainsi, l'extrapolation de la courbe de LILEY avant la 28eme semaine, peut conduire devant des résultats apparemment pessimistes, à un geste thérapeutique inconsidéré.

Ainsi, malgré les limites des possibilités d'interprétation des examens spectrophotométriques, la réduction de la mortalité périnatale avec la pratique de l'amniocentèse est indiscutable (13)
C'est probablement pour le dépistage des enfants peu ou non atteints, qu'il est évidemment souhaitable de laisser évoluer jusqu'au terme normal, quel'examen amniotique s'est montré le plus précieux.

C/ Indications de l'examen du Liquide Amniotique

Le problème de la surveillance de la grossesse chez une femme immunisée se ramène à celui de l'indication de la ponction amniotique. Il n'est pas question de la pratiquer systématiquement puisque ce geste n'est pas exempt de danger.

Ce sont essentiellement la nature des antécédents et les résultats des dosages d'agglutinines qui serviront de guide.

Nous considèrerons plusieurs catégories de grossesse selon qu'il existe ou non des antécédents d'Immunisation et s'ils existent, selon leur gravité.

1° Il n'existe pas d'antécédents d'Immunisations

Ces grossesses comportent néanmoins une certaine proportion de risques graves (10 %)environ des morts in utero (68) Il est vrai que la majorité d'entre elles peuvent et doivent échapper à l'amniocentèse.

La surveillance des agglutinines prend ici une importance toute particulière et trois éléments sérologiques doivent être considérés avec attention car ils témoignent souvent d'une atteinte grave.

-l'apparition précoce des Anticorps c'est-à-dire dès le 6eme ou 7eme mois de grossesse.
-l'Ascension régulière à chaque contrôle du taux des Anticorps
- un taux atteignant ou dépassant 1/16 au coombs indirect.

Dans l'une ou l'autre de ces hypotèses, il semble que l'étude du liquide amniotique soit souhaitable.

On n'a recours à l'amniocentèse, comme le conseille FREDA, qu'à partir de la 28eme semaine. Elle est habituellement renouvellée tous les 10 ou 15 jours. La décision de la première amniocentèse est parfois envisagée par certains auteurs, à des termes plus précoces. Il faut souligner que cet examen n'est justifié que dans la mesure où il permet une décision thérapeutique. Aussi est-elle discutable dans certains cas ou une telle décision est exclu à l'époque de l'examen amniotique.

Le renouvellement de l'examen est presquetoujours nécessaire. Les résultats obtenus à partir d'un examen, ne permettent pas de faire un pronostic pour un délai supérieur de 2 à 3 semaines.

A l'inverse lorsqu'un résultat fait d'emblée craindre une forme sévère, il est prudent avant de prendre une décision thérapeutique, et surtout si le terme est précoce, de confirmer le premier résultat en précisant l'allure évolutive de la maladie foetale. Ainsi, le renseignement initial est complété par une pente évolutive de la bilirubine.

En règle générale, le renouvellement des amniocentèses est fait selon le schéma suivant :

- toutes les 3 semaines, lorsque l'I.O se situe dans la zône inférieure
- toutes les deux semaines, lorsque l'I.O se situe à la partie inférieure de la zône intermédiaire.
- toutes les semaines, lorsque l'indice optique se situe dans la la partie supérieure de la zône intermédiaire.

Enfin, une décision thérapeutique immédiate doit être prise lorsque l'I.O se situe dans la zône supérieure (18)

2° <u>Il existe des antécédents d'immunisation</u>

Il nous paraît nécessaire de subdiviser les grossesses avec antécédents d'immunisation selon la gravité de ceux-ci en trois catégories :

- antécédents gravissimes : ce sont les antécédents de mort in utero ou d'anasarque foeto placentaire
- antécédents graves : ce sont les antécédents d'enfants nés vivants mais très sévèrement atteints.
- antécédents non graves; il s'agit d'enfants nés vivants atteints mais facilement curables.

a/ <u>Antécédents gravissimes</u>

La ponction amniotique s'impose ici systématiquement même et surtout si le père est hérerozygote : il importe en effet, dans ces cas, de reconnaitre le foetus négatif pour lui épargner des gestes thérapeutiques intempestifs.

La date de la ponction ne sera pas faite avant la 28eme semaine, nous en avons vu les raisons : mais en principe avant le terme de survenue de l'accident précédent.

Le renouvellement dépendra du résultat de la première ponction et selon le schéma déjà indiqué, il permettra d'établir la pente évolutive de l'indice optique qui permettra de déterminer au mieux le moment d'intervention de la thérapeutique.

b/ Antécédents graves

L'indication est presque systématique dans ce cas, hormis la conjonction d'une héterozygote paternelle confirmée et un taux d'anticorps stable tout le long de la grossesse et inférieur ou égal à 1/8 en coombs indirect, la date de la ponction pourra être un peu plus tardive, entre la 30eme et 32eme semaine, sauf devant des signes inquiétants plus précoces.

c/ Antécédents non graves

Cette catégorie rassemble le plus grand nombre de cas. En principe, l'amniocentèse est indiquée au cas où le taux en agglutinines dépasse 1/8 en coombs indirect. Un certain nombre d'éléments entreront en ligne de compte dans le choix de la date de la ponction.

Ainsi, au cours de ces dernières années, les nombreux travaux sur l'incompatibilité foeto maternelle D ont aboutit à des améliorations considérables dans le diagnostic, la surveillance et le traitement des conséquences foetales de l'Immunisation.

En attendant une éradication de cette affection par la serothérapie Anti D, l'amniocentèse, par l'abord direct du retentissement foetal de la maladie, reste la clef de voute de la surveillance des femmes immunisées.

II. Appréciation de la souffrance foetale

Comme le faisait remarquer notre Maître, le Professeur J. VARANGOT "Il y a trois fois plus de vies perdues au cours du troisième trimestre de la grossesse et de la première année de l'existence".

Le dépistage, la surveillance et la prévention de la mortalité et de la morbidité prénatale, est une des préoccupations de l'obstétrique actuelle. Pour diminuer ce risque on s'attache à l'étude d'un des facteurs de cette mortalité : la souffrance foetale.

Si celle-ci au cours du travail est actuellement mieux connue , ses signes durant la grossesse sont discrets. Aussi faut-il les craindre et les rechercher plus particulièrement dans les grossesses pathologiques.

Parmi les moyens de dépistage de la souffrance foetale, l'examen du liquide amniotique apporte un complément d'information aux données cliniques et biologiques.

L'amnioscopie et l'amniocentèse sont les deux moyens d'investigation du liquide amniotique mais leur risque et leurs conditions de réalisation ne sont pas identiques.Et si l'amnioscopie est préférée chaque fois qu'il est possible , car elle comporte incontestablement moins de risque, l'amniocentèse apparait le procédé le plus sûr car il permet

- par une analyse spectrophotométrique la recherche des pigments biliaires et du méconium.
- le dosage de certains constituants chimiques et enzymatiques plus particulièrement de l'oestriol.

1) Dépistage de la souffrance foetale par la recherche du méconium .

a) Coloration du liquide amniotique et la signification de l'émission de méconium .

La teinte méconial du liquide amniotique a été de tout temps considérée comme un signe de souffrance foetale et les classiques distingués des liquides jaunes des souffrances anciennes, des liquides verts des

souffrances récentes.

Mais la signification de l'expulsion du méconium in utero est discutée. Normalement, il existe un état de rétention méconial pendant la vie utérine et l'émission méconiale in utéro est pathologique. Elle est considérée comme la conséquence d'une anoxie foetale entrainant par des mécanismes incomplètement élucidés, un hyperpenstaltisme intestinal avec relachement du sphincter anal.

Cependant, la réalité des faits est plus complexe. Certes, il est bien connu qu'il existe une corrélation statistiquement significative entre le liquide teinté et la souffrance foetale. Mais la pratique obstétricale amène à rencontrer de nombreuses exceptions à cette règle statistique et pour KUBLI, le liquide teinté ne traduit une anoxie foetale qu'une fois sur 5.

Aussi, l'aspect méconial du liquide amniotique n'est pas toujours en relation étroite avec l'état de l'enfant mais lorsque dans l'évolution d'une grossesse pathologique, les arguments cliniques et biologiques plaident en faveur d'une souffrance foetale, l'apparition du méconium et sa persistance aux amniocentèses successives, parait un signe de gravité qui doit faire craindre l'éventualité d'une mort foetale.

KUBLI (13) sur 890 examens de liquide amniotique, trouve 20 % de liquide teinté qui, nous l'avons dit, ne traduit pas pour lui toujours, une hypoxie foetale. Cependant, la mortalité qu'il a observée était de 0,2 % lorsque le liquide était clair et 20 fois plus important soit 4 % lorsqu'il était teinté, tandis que la morbidité quintuplait, en passant de 4 à 20 %.

Un deuxième point important est l'évolution de ce méconium amniotique.

Une souffrance foetale transitoire peut survenir et se traduire par une émission momentanée de méconium qui disparaitra spontanément. FREDA (29) a vu des liquides teintés au cours de l'Isoimmunisation Rh, s'éclaircir progressivement lors d'amniocentèses successives, et note l'atteinte foetale car les enfants étaient sains à la naissance.

Mais lorsque la teinte méconiale apparait au cours d'une grossesse pathologique et lorsque cette teinte persiste ou que l'émission de méconium s'aggrave aux examens sucessifs, il faut craindre une mort foetale imminente. Accident, que, semble t-il, on peut écarter lorsque le liquide est clair.

b) Mise en évidence de cette émission de méconium

Le liquide prélevé peut être examiné macroscopiquement en tube de verre, mais on lui préfère les études spectrophotométriques pour sa plus grande précision parce qu'elle permet de mettre en évidence des faibles concentrations en pigments optiquement invisibles.

Cette technique a été utilisée en France par SANTARELLI, MAGNIN et BETHOUX, RICHON et ses collaborateurs, pour mettre en évidence ce pic méconial. Celui-ci apparait à une longueur d'onde de 405 millé microns .

Et si certaines courbes sont évidentes en montrant un pic unique relativement important à sommet net, d'autres sont plus discutables dans les cas où sont combinées deux inflexsions voisines, ou lorsque l'inflexion liée à un produit est basse ; ou à sommet imprécis. RICHON(70) souligne dans ce cas l'intérêt du dosage des phosphatases alcalines qui sont toujours nettement augmentées en cas de liquide méconial.

Cette difficulté d'interprétation peut provenir de la présence de deux pigments dans le liquide amniotique.

- l'oxyhémoglobine avec son pic principal à 415 mμ.
- la métalbumine avec son pic principal à 410 mμ.

Mais la présence de méconium dans le liquide amniotique des grossesses à haut risque, est un signe de gravité. Il devient un élément important dans le discussion d'une interruption si la maturité foetale est suffisante. Aussi, en pratique, l'appréciation de ces deux éléments est en général couplée.

L'étude clinique du liquide amniotique permet aussi une approche de la souffrance foetale.

2) Dosage de l'oestriolamnie .

Le dosage de l'oestriol dans les urines, qui représente 90 % des oestrogènes totaux éliminés pendant la grossesse, est un reflet fidèle de l'activité foeta placentaire dont on conçoit l'intérêt de son

dosage dans le dernier trimestre plus particulièrement dans le cadre des grossesses pathologiques.

Cependant, le dosage de l'oestriol dans les urines présente des limites et certaines conditions peuvent perturber les résultats.

Aussi, les renseignements fournis par l'élimination urinaire pouvant être faussée, il est apparu intéressant de doser directement l'oestriol dans le liquide amniotique d'autant que comme le montre DICFALUCY, les oestrogènes ne passent pratiquement pas de la mère au foetus, l'oestriol du liquide amniotique a une origine foetale(2).

Malheureusement, l'étude de l'oestriol intra amniotique a montré quelques difficultés :

- l'une dans la technique, qui est de réalisation beaucoup moins facile que le simple dosage dans les urines maternelles
- d'autre part et surtout, les chiffres des valeurs moyennes normales varient d'après les publications.

Les valeurs moyennes à terme, par les auteurs, varient de 632 µg/litre à 1525 µf/litre.

De ce fait, les chiffres témoignant une souffrance foetale dans les grossesses pathologiques sont très dispersés et de ce fait, l'intérêt pratique du dosage de l'oestriolamnie est limité (71).

Pour GILLET dans les cas d'Incompatibilité Rhésus sévère, de dysgravidie et de diabète avec souffrance foetale, le taux d'oestriol du liquide amniotique s'abaisse, une chute importante a une valeur péjorative, annonçant la mort foetale in utero. Il est raisonnable de s'inquiéter vivement de l'état du foetus quand un taux voisin de 100 µf/l est retrouvé.

Plus qu'un taux bas, l'effondrement du taux d'oestriol à deux examens successifs, soulève l'indication d'interruption de grossesse, dans un but de sauvegarde foetal.

Pour GIRAUD, il existe dans le cas pathologique, en moyenne une diminution du taux d'oestriol dans le liquide amnidique en rapport avec l'état foetal. Il pense qu'au-dessous de 100 mcg/l le pronostic est grave et qu' inversement , il est excellent au-dessus de 1000 mcg/l.

Mais inversement, il n'est pas possible de mettre en évidence chez tous les foetus, en état de souffrance chronique, une diminution significative de l'oestriol amniotique par rapport à une constante normale

Aussi, l'oestriol du liquide amniotique n'est pas utilisé couramment dans le dépistage de la souffrance, étant donné les difficultés techniques de son dosage et de l'interprétation des résultats.

III. Application de la maturité foetale

L'appréciation de la maturité foetale est fondamentale dans les grossesses dites à hauts risques : diabète, toxémie, incompatibilité Rhésus, hypotrophie grave, antécédents de mort inexpliquée. Les procédés d'investigations portent sur la mère, sur le foetus et sur son milieu ambiant. Ce dernier, étudié par l'examen du liquide amniotique offre alors un intérêt considérable car il permet de choisir la date la plus favorable de l'accouchement en éliminant le risque d'une trop grande prématurité et d'une détresse respiratoire due à une maladie des membranes hyalines.

Les examens faits sur le liquide amniotique, peuvent être cytologiques, spectrophotométriques ou chimiques.

1°/ L'examen cytologique

C'est à KITTRICH (89) , en 1963, qu'on doit la découverte de la coloration orange de certaines cellules d'origine foetale contenues dans le liquide amniotique sous l'action du sulfate de Bleu de Nil. Cette coloration fut d'abord employée pour faire la preuve de la rupture prématurée de certaines poches des eaux. Puis, BROSENS et GORDON (73) établirent en 1965, que le pourcentage des cellules orangées, par rapport aux autres cellules du liquide amniotique, augmentaient avec l'âge de la grossesse et que cette augmentation avait un rapport assez précis avec la maturité foetale.

Après coloration au sulfate de bleu de Nil, à 0,1 % , la lecture est facile. Les éléments cytologiques peuvent être divisés en deux groupes : les éléments colorés en bleu et ceux colorés en orange.

Les éléments colorés en bleu sont des cellules polygonales nuclées ou anuclées probablement d'origine foetale et des cellules sphériques peut être d'origine amniotique.

Les éléments colorés ou orangés sont de trois types :

- les cellules oranges, organite polygonaux , anuclées dont la taille est plus petite que celle des cellules polygonales colorées en bleu.

-les amas orangés qui semblent formés par l'agglomération de plusieurs cellules orangées.

-les granules oranges beaucoup plus petits.

L'origine de ces éléments orangés a été discutée (72). Ils proviennent probablement des glandes sébacées et traduiraient une maturité cutanée.

Les résultats obtenus par GORDON et BROSENS (73) concordent avec ceux publiés par la plupart des auteurs, en particulier ceux obtenus à la maternité de PORT-ROYAL (74-75).

	G et B	PORT-ROYAL
- au-dessous de 34 semaines	1 %	1 à 4 %
- de 34 à 38 semaines	1 à 10 %	4 à 10 %
- au-delà de 38 semaines	10 %	10 %

Dans les observations faites à PORT-ROYAL, dans le service du Professeur VARANGOT, HENRION et CENTENE, ont a jouté à l'étude du pourcentage des cellules colorées, la recherche du nombre d'amas orangés, comprenant au moins 5 cellules, qui apparaissent à partir de 38 semaines. Ils tiennent également compte des granules orangés.

Ces résultats ne sont pas très précis quand leurs résultats sont isolés. Mais la cytologie représente un des éléments qui permet de cerner l'appréciation de la maturité foetale. Elle tire son intérêt de la rapidité et de la simplité de la technique, de l'indépendante de pourcentage de cellules colorées par rapport au volume du liquide, de permettre la distinction entre prématuré et hypotrophique. Mais elle a le désavantage d'être peu précise entre 32 et 36 semaines.

2°/ L'étude de la bilirubine amniotique.

La quantité de Bilirubine contenue dans le liquide amniotique, diminue au fur et à mesure que la grossesse progresse et l'âge foetal parait inversement proportionnel à la bilirubinamnie;le fait traduit peut être la capacité hépatique du foetus à conjuguer ce pigment. Et l'étude de la bilirubine pourrait être considérée comme un test de maturité hépatique.

Théoriquement, le pic de densité optique à 450 mμ, sur la courbe de spectrophotométrie disparait au voisinage de 36 semaines et l'accouchement survient, d'après les statistiques, 4 semaines après la disparition du pic.

Mais cette méthode a de nombreux inconvénients :

- elle ne parait pas d'une grande précision, car si la disparition du pic n'est presque jamais rencontrée avant 36 semaines (3 à 4 % des cas) sa persistance est possible au-delà dans 50 à 70 % des cas.

- elle donne de faux résultats lorsqu'existe dans le liquide du méconium ou de l'hémoglobine.

3°/ Examen chimique du liquide amniotique

On a généralement recours au dosage de la créatinine et à la mesure du rapport lécithine sur spingomyéline.

1/ La créatinine

Elle augmente dans le liquide amniotique avec la durée de la grossesse. Son accroissement serait régulier à partir de la 30eme semaine. Son origine serait la miction foetale et sa mesure peut être considérée comme un test de maturité rénale.

Les résultats de la littérature sont variables, mais dans l'ensemble superposables.

- Pour COLETTE et Coll. (75) un taux de 1,8 mg/100 ml permet d'affirmer que la grossesse a atteint 36 semaines.
- Pour PITKIN et ZWIRED (76) un taux égal ou supérieur à 2mg/100ml, permet dans 94 % des cas que la grossesse a atteint 37 semaines.
- Pour DUMONT et Collaborateurs (77) un taux de 1,6 à 1,8 mg pour 100 ml, signifie que l'enfant a atteint 2500 grammes.

Mais l'inverse n'est pas vrai et l'on retrouve des taux inferieurs a 2mg au delà de la 37e semaine dans 60 % des cas environ.

HENNEMANN et collaborateurs (78) après avoir dosé la créatininémie et la créatininamnie, trouvent qu'un rapport de 3 en faveur de la créatinine amniotique suggère une grossesse d'au moins 36 semaines.

Mais cette méthode souffre de nombreuses imperfections.

- les résultats sont très dispersés. Un fait parait acquis : un taux égal ou supérieur à 2 mg ne se rencontre jamais avant 35 semaines.
- l'élévation de la créatininamnie est, comme l'a montré O.LEARY (80), plus précoce dans les néphropathies, ce qui serait dû à à une hypercréatinémie maternelle.
- la créatinamnie n'aurait pas de valeur dans les cas d'hypotrophie car les taux sont toujours bas plus par diminution de la filtration glomérulaire foetale que pas insuffisance des masses musculaires.

2/ Le rapport Lécithine sur Sphingomyéline

La maladie des membranes hyalines était jusqu'à ces dernières années, la hantise des gynécologues accoucheurs, qui devaient choisir, dans certaines grossesses pathologiques, entre l'accouchement d'un enfant prématuré menacé de mort par détresse respiratoire ou la mort du foetus in utero.

La possibilité d'apprécier la maturité pulmonaire et de prévoir ainsi, dans la majorité des cas la survenue d'une maladie des membranes hyalines est un grand progrès.

Les cellules des alvéoles pulmonaires secrètent un agent mouillant capable de faire diminuer la tension superficielle à l'expiration : Le SURFACTANT. Celui-ci est composé de phospholipides et plus particulièrement de lécithine. Sa présence est indispensable pour éviter la collapsus alvéolaire à l'expiration.

BIEZINSKI (81) a constaté également que la lécithine augmentait dans le liquide amniotique à la fin de la grossesse et que son pourcentage par rapport à l'ensemble des phospholipides était abaissé chez les prématurés présentant une détresse respiratoire ou morts d'une maladie des membranes hyalines.

La montée brutale du taux de lécithine à partir de la 35eme semaine, alors que la sphingomyéline est stationnaire ou de croissance entraine une élévation importante du rapport entre les deux substances que GLUCK et ses collaborateurs (82) ont utilisées pour déterminer le degré de maturité des poumons foetaux.

Ainsi, au cours de la grossesse un indice de maturité foetale peut-être précisé dans le liquide amniotique :

- par le taux de lécithine comme l'a montré BAGHWANANI, (83) où un taux bas laisse craindre une possibilité de syndrôme de détresse respiratoire, et une lécithine abondante au contraire, ne le laisse pas présager.
- Par l'étude du rapport Lécithine.Sphingomyéline$(\frac{L}{S})$. De nombreuses études sont actuellement en cours. De nombreuses publications ont été récemment faites sur ce sujet à PORT-ROYAL, dans le service du Professeur VARANGOT (84.85.86.87).

Il semble maintenant possible de prévoir avec une quasi certitude avant la naissance, l'existence d'une maturité pulmonaire normale.

On peut employer soit la méthode chimique qui consiste à mettre en évidence par chromatographie et à composer les deux principaux constituants du surfactant, la lécithine et la sphingomyéline. C'est la technique de CLEMENTS (88) qui consiste à apprécier l'effet tensio actif du surfactant contenu dans le liquide amniotique, par la méthode des Bulles.

On peut affirmer :

1 ° que l'enfant ne fera pas de membranes hyalines lorsque le rapport lécithine sur Sphingomyéline est égal ou supérieur à 2 et que le Test de CLEMENTS est positif, dans 3 à 4 tubes.

2° A l'opposé, on peut craindre la survenue d'une maladie des membranes hyalines sans pouvoir l'affirmer lorsque le rapport est inférieur à 2, le risque étant d'autant plus grand si le rapport est faible.

La relation entre les variations du rapport $\frac{L}{S}$ et l'apparition d'une maladie des membranes Hyalines conserve toute sa valeur dans les grossesses pathologiques quelle que soit cette pathologie.

Ainsi, cette méthode a un intérêt capital. Il permet de prévoir le risque d'apparition d'une maladie des membranes hyalines chaque fois que se pose le problème d'un déclenchement ou d'une extraction prématurée au cours d'une grossesse pathologique.

IV. Dépistage des malformations foetales par l'étude du liquide amniotique.

La mise en évidence des malformations foetales est faite en pratique par l'Amniographie mais l'étude dans le liquide Amniotique de la Bilirubine et l'alpha foeto-protéine apporte des éléments intéressants.

1/ L'amniographie

Elle consiste à l'injection par voie transabdominale, dans la cavité amniotique d'un produit de contraste hydrosoluble.

Cette méthode n'est pas nouvelle. Après MENES en 1930, GRANJON et LEFEBVRE, en 1948 ont démontré l'inocuité de la méthode en injectant les produits quotidiennement utilisés en radiologies rénales.

Nous pensons que l'hydramnios aïgu en est une indication formelle. Elle permet de diagnostiquer une malformation foetale. Et comme l'a montré QUEENAN 20 % des hydramnios s'associent à des malformations foetales (84). Le seul risque en est celui de la ponction amniotique.

La technique consiste, après un test à l'iode, à retirer 20 à 40 centimètres de liquide amniotique qui est remplacé par une quantité égale de produit de contraste hydrosoluble. Un cliché est pratiqué une ou deux heures après l'injection intra amniotique (85).

L'apport diagnostic est considérable :

- en permettant la mise en évidence des anomalies des parties molles foetales. Sur le cliché, une heure après, il faut voir une opacification du tractus digestif, traduisant uneperméabilité des voies digestives et une physiologie foetale normale. Il n'y a pas d'opacification du tube digestif en cas d'atrésie des voies digestives.
  L'amniographie peut même permettre de porter le diagnostic d'hernie diaphragmatique et de péritonite méconiale(83)

- L'absence de déglutition, habituelle chez l'anencéphale, est en cas d'anasarque foeto placentaire, un signe de gravité de valeur pronostic importante.

Ainsi l'amniographie autorise un diagnostic prénatal des malformations chez le nouveau né qui doit être rapidement dirigé vers un centre de chirurgie infantile.

Cette amniographie permet aussi, outre la localisation placentaire, la détection d'anomalies intra utérines, la détermination foetale et la visualisation de grossesse gemellaire ou molaire (82).

2/ La bilirubinamnie lors des malformations foetales.

LILEY (86) puis CASSADY (87) ont montré des anomalies spectrophotométriques dans le liquide amniotique du dernier trimestre de la grossesse, semblables à celles rencontrées au cours des iso immunisations quand les enfants étaient atteints d'anencéphalies ou d'atrésie duodénales.

D'autres ont retrouvé cette augmentation de Bilirubine dans ces cas (88.89).

OJALA (90) retrouve ces anomalies qui apparaissent dans les Hydramnios avec anencéphalie ou atrésie digestive, celles-ci sont absentes, l'hydramnios est consécutif à un diabète, une toxémie, ou une grossesse multiple.

3/ L'alpha Foeto Protéine

Récemment BROCK et SUTCLIFFE (91) ont dosé l'alpha Foeto Protéine (AFP) dans le liquide amniotique de 31 grossesses produisant une anencéphale avec ou sans spina bifida, de trois grossesses ayant donné un hydrocéphale avec ou sans Spina bifida, de trois grossesses ayant donné des enfants avec Spina bifida.

Dans les trois cas d'anencéphale les taux d'AFP étaient très au-dessus de la normale entre la 25eme et la 35eme semaine de la grossesse. Après la 35eme semaine, seuls 5 cas sur 9 étaient au-dessus de la normale.

Dans un seul cas de Spina bifida où le liquide amniotique fut obtenu à la 13eme semaine, le taux d'AFP fut 4 fois le taux normal. Après la 30eme semaine, le liquide des grossesses conduisant à un

Spina bifida ou à un hydrocéphale ne pouvait être distingué des grossesses normales.

Par conséquent, il semblerait bien que le nombre des cas étudiés, soit peu important que le dosage de l'AFP amniotique a de valeur pour le diagnostic anténatal de l'anencéphalie et du Spina bifida.

II. INDICATIONS D'ORDRE THERAPEUTIQUE

La ponction amniotique est connue de longue date dans le traitement des hydramnios aigus et dans une des techniques du déclenchement du travail en cas d'oeuf mort.

La ponction amniotique est aussi un élément préliminaire à la transfusion in utero mais elle est aussi un élément d'essai, bien que la méthode soit encore expérimentale, dans la thérapeutique intra utérine des hypotrophies foetales par injection dans la cavité amniotique d'Acide Aminé.

1) Dans les Hydramnios aigus

Nous serons bref sur cette indication connue.
La soustraction répétée de 200 à 300 ml de liquide amniotique permet :

- dans les cas d'hydramnios aigus des grossesses gemmelaires univitelline , la prolongation de la grossesse jusqu'à la viabilité des foetus.
- dans le deuxième trimestre de la grossesse et en cas de malformations foetales, elle permet d'atteindre l'accouchement spontané. La ponction amniotique a l'avantage sur la rupture provoquée des membranes, d'éviter l'infection amniotique d'origine vaginale.

2) Transfusion foetale in utero

Dans les formes très graves de la maladie hémolytique, le foetus risque de mourir in utero par anémie avant que l'on ne puisse raisonnablement envisager l'interruption de la grossesse. Dans l'attente d'une maturité suffisante, LILEY eut l'idée d'injecter du sang dans la la cavité péritonéale du foetus. En effet, la résorption des hématies par les lymphatiques du péritoine est connue de longue date.
L'abord chirurgical d'un vaisseau placentaire ou d'un vaisseau foetal qui a pu être tenté, déclenche rapidement

le travail.
Malgré son caractère aveugle, la ponction de l'abdomen foetal à travers les tissus maternels est actuellement la seule voie possible.

La technique est très complexe nécessitant un repérage foetal soigneux. Celui-ci sera possible en s'aidant de la radiologie en particulier d'amplificateur de BRILLANCE.

La transfusion pourra être précédée d'une amniographie dans les heures qui précèdent afin d'obtenir une meilleure visualisation du contour foetal.

L'aiguille de ponction utilisée est d'un calibre de 15/10 mm permet le passage d'un catheter lorsque l'aiguille a été amenée dans la cavité abdominale du foetus. La bonne place du catheter est vérifiée par l'injection d'un produit de contraste dans l'abdomen foetal. Puis est injectée une quantité de sang variable suivant le terme.

Nous sommes, dans les cas de transfusion in utero, bien loin de la technique de l'amniocentèse dans un but diagnostic.

La décision de transfusion est donnée par le taux de bilirubine dans le liquide amniotique, lorsqu'à 2 examens successifs l'indice optique se situe au-dessus de la ligne supérieure du diagramme de LILEY ou à son voisinage immédiat, alors qu'une interruption de grossesse n'est pas encore possible.

Les indications de l'amniocentèse, nous l'avons vu, sont tirées de la gravité de l'immunisation. Celle-ci a fait sa preuve lorsque la mort in utero est survenue lors d'une grossesse précédente. On redoute cette gravité lorsque l'immunisation se manifeste pour la première fois au cours de la grossesse et que l'augmentation du titre en anticorps laisse penser qu'il s'agit d'une forme d'emblée sévère.

Les risques non négligeables de la transfusion foetale ne permettent pas de l'envisager tant que l'on n'est pas certain qu'en son absence, le foetus serait mort in utero. Les complications maternelles sont le fait surtout d'infection et de déclenchement d'accouchement prématuré, tandis que les complications foetales sont dominées par le risque de lésions viscérales et d'Hémorragie aïgue (65)

Mais comme le fait remarquer SANTARELLI (92) à propos de 100

transfusions in utero" La transfusion foetale n'a pas transformé le pronostic des formes graves de la maladie hémolytique. On ne peut en effet en espérer plus qu'un tiers de succès".

3) Le déclenchement d'oeuf mort.

L'injection de sérum sale hypertonique est une méthode élégante employée par les anglo saxons, généralement pour réaliser un avortement thérapeutique au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Elle est très peu employée en France car elle a été responsable d'accidents mortels par infarctus cérébral et de coagulation vasculaire disséminé (93.94)

Aussi, certains auteurs préfèrent utiliser l'injection de 40 cm3 de produit de contraste hydrosoluble qui a fait preuve de son inocuité et son efficacité (82).

4) Injection intra amniotique d'Acides Aminés dans les cas de malnutrition foetale.

R. RENAUD et ses collaborateurs (95) ont pratiqués ces injections d'acides aminés dans le liquide amniotique hypotrophique et les ont répétées toutes les 48 heures.

Ces injections n'ont eu aucun retentissement sur l'activité utérine ni aucun effet néfaste sur le foetus ni dans l'immédiat, ni au moment de l'accouchement, ni ultérieurement.

Les acides aminés disparaissent très rapidement du liquide amniotique. Ils ne sont pas augmentés dans le sang maternel, ils semblent stockés au niveau du placenta.

L'intérêt de la méthode bien que celle-ci soit encore à ses débuts, est que le diamètre biparietal s'est normalisé dans un cas d'hypotrophie où elle s'est infléchie. Les dosages d'oestriol urinaire sont revenus, après injections, dans les limites de la courbe normale lorsque les valeurs étaient normalement basses avant le traitement.

Les recherches dans ce domaine apporteront peut-être des possibilités de traitement in utero de la malnutrition foetale.

D) ACCIDENTS ET INCIDENTS

1°) Généralités

Plus qu'à la suite des travaux de MENES et MILLAR en 1930, ce sont les résultats de BEVIS (1) qui, en montrant l'importance de l'étude du liquide amniotique dans la surveillance de l'IsoImmunisation, imposèrent la nécessité de préciser les conséquences maternelles et foetales d'une technique qui semblait devoir être utilisée fréquemment.

Il fallut attendre LILEY en 1961 puis BURNET (22) pour qu'une étude critique analyse les différentes complications de l'amniocentèse. Par la suite de nombreuses publications firent état des complications rencontrées mais elles sont pour la plupart difficile à interpréter et ceci pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, jusqu'en 1967 sont publiés les accidents communs à l'amniographie et à la ponction dans un but diagnostic.

D'autre part, seuls les accidents graves sont signalés et il est très rarement rapporté une recherche minutieuse d'incidents dont les conséquences n'apparaissent pas de prime abord.

Enfin, l'expérience de l'opérateur et surtout les différences de techniques employées, ne permettent pas de se faire une opinion objective sur les risques encourus. Aussi, il est difficile de comparer les complications dues à notre technique avec celle d'une ponction telle que la faisait LILEY en 1961 où, sans localisation placentaire, il ponctionnait au niveau de l'ombilic, avant d'injecter un produit de contraste dans la cavité amniotique.

Aussi, il n'est pas surprenant que la plupart des accidents graves soient retrouvés dans la période antérieure à 1956. Et qu'une meilleure connaissance de ceux-ci ait permis une prévention qui semble porter actuellement ses fruits.

Aussi, pour cette étude des accidents et des incidents, nous ferons dans un premier temps, une analyse des différentes complications rencontrées avant de faire une synthèse qui essayera de déterminer les possibilités d'une réduction de ces complications.

Analyse de ces accidents et incidents

Nous confronterons les données de notre expérience à celle de la littérature en classant celles-ci en 4 groupes :

- Les échecs
- Accidents et incidents maternels.
- Incidents foetaux placentaires
- Accidents foetaux maternels.

1) Echecs

Dans le cadre des échecs sont inclus les ponctions blanches et les ponctions sanglantes. Si la fréquence des premières est facile à déterminer, il n'en est pas de même des ponctions sanglantes où certaines n'incluent que celles de sang pur, d'autres, toutes les ponctions souillées de sang. Aussi, dans ce cas, l'éventail des résultats est large.

C'est ce que fait remarquer WALKER (23). Après avoir éliminé de ses 477 ponctions, les échantillons apparemment sanglants, dès l'inspection, il retrouve néanmoins dans 30 % des cas de l'hémoglobine à la spectrophotométrie et dans 10 % des cas plus qu'à l'état de trace.

Plusieurs éléments concourent à la fréquence des ponctions blanches : la technique de la ponction, l'entrainement des opérateurs, mais aussi certaine considération clinique. En effet, un oligoamnios peut augmenter la difficulté de ponction.

Voici ci-dessous, le taux d'échec de l'amniocentèse d'après certains auteurs :

AUTEURS	POURCENTAGE DE PONCTIONS BLANCHES
PARNS (27)	8 %
LILEY (2)	3 %
FAIRWEATHER (25)	11, 6 %
FAIRWEATHER et WALKER (26)	8,9 %
QUEENAN (20)	5 %
WILLIAM et ALPERN (24)	3 %
STRAND (14)	2 %
MAGNIN (16)	4 %
PORT-ROYAL	2 %

Il est intéressant de souligner que la fréquence d'échec des cinq premiers auteurs, qui se situe entre 5 et 10 % correspond à des ponctions faites avant 1965 alors que dans les suivantes, le chiffre moyen se situe aux alentours de 3 % .

Plus évidente encore apparait la diminution des ponctions sanglantes après la localisation placentaire. Nous observons dans le tableau suivant que la fréquence avec l'utilisation de la localisation passe de 50 % à 5 % à 7 %.

Analyse de ces accidents et incidents

Nous confronterons les données de notre expérience à celle de littérature en classant celles-ci en 4 groupes :

- Les échecs
- Accidents et incidents maternels.
- Incidents foetaux placentaires
- Accidents foetaux maternels.

1) Echecs

Dans le cadre des échecs sont inclus les ponctions blanches et les ponctions sanglantes. Si la fréquence des premières est facile déterminer, il n'en est pas de même des ponctions sanglantes où certaines n'incluent que celles de sang pur, d'autres, toutes les ponctions souillées de sang. Aussi, dans ce cas, l'éventail des résultats est large.

C'est ce que fait remarquer WALKER (23). Après avoir éliminé de ses 477 ponctions, les échantillons apparemment sanglants, dès l'inspection, il retrouve néanmoins dans 30 % des cas de l'hémoglo à la spectrophotométrie et dans 10 % des cas plus qu'à l'état de trace.

Plusieurs éléments concourent à la fréquence des ponctions blanches : la technique de la ponction, l'entrainement des opérate mais aussi certaine considération clinique. En effet, un oligoamni peut augmenter la difficulté de ponction.

Voici ci-dessous, le taux d'échec de l'amniocentèse d'après certains auteurs :

	% ECHANTILLONS SANGLANTS	% MATERNELLE	% FOETAL
LILEY (2)	50,5	45	5,5
QUEENAM et ADAMNS (20)	54	40,5	13,5
FAIRWEATHER et WALKER (26)	52	50	2
FREE MAE DONALD (28)	20	?	?
FREDA (21)	7,6	?	?
MAGNAN (16)	5,1	?	?
PORT-ROYAL	5	?	?

Notre chiffre de 5 % doit être précisé;dans 5 ponctions, l'échantillon était très ensanglanté alors que dans 5 autres il était modérémment teinté. Ce chiffre très bas d'échantillons fortement hémorragiques (2,5 %) provient vraisemblablement du fait que seule notre série donne des résultats dans lesquels la localisation placentaire recouvre tous les cas.

L'origine de ce sang est variable. Il peut provenir de la paroi abdominale ou utérine ce qui n'entraine pas habituellement de conséquence fâcheuse. Par contre, quand l'origine est foetale, que ce soit le placenta, le cordon ou le foetus luimême qui soit atteint, il peut naître de graves complications pour le foetus et la mère.

2) Accidents et incidents maternels

Il faut insister dans les séries actuelles sur le caractère exceptionnel des accidents graves maternels et sur la faible fréquence des incidents qui sont le plus souvent sans retentissement mais des conséquences d'une gravité certaine ont été relatées lors des premières amniocentèses.

a/ mortalité

On déplore 2 accidents mortels secondaires à une amniocentèse.

En 1952, WILLIAM et STRALLWORTHY (32) cite le cas d'un décès par hémorragie après lacération d'un gros vaisseau utérin.

En 1962, le décès de la mère et du foetus ont pour cause une infection suraigüe généralisée compliquant une infection amniotique primitive (33)

Depuis cette dernière publication, la ponction amniotique n'a plus été responsable directement ou indirectement d'accident de cet ordre.

b/ Incidents

La morbidité maternelle souvent méconnue, est le fait d'hémorragies de douleurs ou de symptômes variés minimes. Là aussi l'infection, hantise des ponctions initiales, semble être actuellement prévenue par l'aseptie rigoureuse.

1°) Les Epanchements sanguins

LILEY (2) rapporte 4 cas d'Hémorragie intra péritonéale par perforation de vaisseaux utérins. Ils ont été marqués au point de vue symptomatologique, par une irritation péritonéale dont LILEY ne déplore aucune séquelle dans l'évolution.

Nous rapprocherons de ces épanchements sanguins, deux épanchements intra péritonéaux de liquide amniotique retrouvés par LILEY après ponction d'Hydramnios aigu. Ils ont eu des signes et une évolution comparables aux épanchements sanguins.

Pour revenir à ces hémorragies maternelles, elles sont fréquemment asymptomatiques. MAGNIN (16) sur 5 % d'amniocentèses révèle trois observations d'Hématome du segment inférieur.
Découverts lors de césarienne effectuée rapidement après la ponction. Et si dans deux cas, l'épanchement était minime, il a retrouvé chez la troisième un caillot de sang frais de 200 à 300 ml entre le péritoine et l'utérus qui était le siège d'un discret hématome au niveau du point de ponction.

Ces trois hémorragies n'ont eu aucun retentissement réel sur le foetus ou sur la mère.

Ce même auteur a recherché systématiquement les lésions utérines chez 30 femmes qui avaient subi une amniocentèse dans les jours précédant leur césarienne. Les accidents décrits plus haut excepté le point de ponction n'a pas été retrouvé dans les autres cas.

LILEY (2) a pour sa part retrouvé dans la série de 200 ponctions amniotiques, un petite hématome sous péritonéale simplement marqué par une douleur locale qui s'estompa rapidement.

Nous n'avons pas dans notre série d'épanchements sous péritonéaux. Tout au plus, quelques suffusions au niveau du point de ponction ont été remarqués lors de césariennes après ponctions. Par contre, une hémorragie vaginale nous amène à pratiquer une opération césarienne.

Il s'agissait d'une primipare au terme de 38 semaines dont la ponction avait été indiquée pour la détermination de la maturité foetale. Trois heures après la ponction apparait une hémorragie vaginale de moyenne importance associée à des douleurs lombaires. Devant la persistance de cet écoulement et en l'absence de retentissement foetal, une césarienne est pratiquée. Elle permet de préciser l'origine de cette hémorragie. Il s'agissait d'un saignement dont le point de départ était le point de ponction du muscle utérin, et qui s'évacuait par l'orifice utérin du col après le décollement des membranes.

2°) <u>L'infection</u>

Redoutée par les premiers auteurs à la suite de publications alarmantes, elle semble, devant les conditions d'aseptie actuelle, avoir pratiquement disparue depuis 1956. Et le cas de mortalité maternelle de 1962 n'est est qu'une exception.

3°) Les élévations thermiques

Ces accès fébriles, en dehors de tout problème infectieux apparent, ne sont pas signalés fréquemment.

MAGNIN en a retrouvé 2 cas aux cours de ses 590 amniocentèse :

- dans le premier, la fièvre apparue à la 48eme heure. Elle cède sans antibiotique en 24 heures.
- dans le second cas, la résolution thermique est spontanée. Il s'agissait d'une poussée thermique à 40, qui a regressé en 12 heures sans traitement.

Déjà, FAIRWEATHER et WALKER (26) avait remarqué la possibilité de réaction fébrile passagère dans les heures qui suivaient la ponction amniotique. Ils en citaient 3 cas sur 178 amniocentèse. Là aussi, aucune étiologie infectieuse ne fut retrouvée, notamment au niveau du liquide amniotique.

Ces auteurs pensent que les réactions fébriles sont à attribuer au passage, dans le sang maternel au cours de la ponction, d'une petite quantité de liquide amniotique ou de sang foetal.

Mais ces réactions fébriles recherchées par certains dans leurs séries, n'ont pu être mises en évidence. En particulier FREDA (12) sur 900 ponction amniotique n'a pas retrouvé ce phénomène.

4°) Incidents divers

Nous regrouperons un certain nombre d'incidents divers apparus au décours d'une amniocentèse.

Et certains sont difficilement rattachables à la technique. MAC KAY (34) cite par exemple le cas d'un emphysème sous cutané au niveau de la paroi abdominale dont on saisit mal le mécanisme de formation. D'autres sont à exclure car ils sont le fait de transfusions in utero ou d'amniographie.

Certains symptômes peu spécifiques comme les vomissements (2) les vagues douleurs abdominales (22.35.36) doivent être considérés comme accessoires, même si PARNS (27) retrouve dans sa série 80 % de douleurs abdominales. Il semble que dans ce dernier cas un interrogatoire un peu trop évocateur ait induit les réponses.

FREE et MAC DONALD (28) sont les seuls à signaler l'apparition de petites hémorragies dans 2 % des cas dans les deux semaines qui suivent l'intervention.

En conclusion, de ce chapitre, signalons le fait positif que représente l'absence de publication d'atteinte vésicale ou intestinale.

3) Accidents foetaux placentaires

Si les accidents sont plus fréquemment d'origine foetale que maternelle, ils n'en sont pas moins rares. Leur fréquence et leur gravité ont été diminuées lorsque le site de ponction au niveau des membres foetaux a été pratiquement abandonné, et que l'aseptie a été parfaite, que l'emploi de localisation placentaire s'est généralisé. La conjonction de ces facteurs a permis à NADLER en 1972 de ne pas retrouver d'accidents importants, source de séquelle, dans les dix mille dernières amniocentèses publiées.

1. La mortalisé et accidents graves

La mortalité n'est pas négligeable même s'il s'agit de séries anciennes. Aussi en se reportant à 8.300 amniocentèses faites en 1933 et 1966, BURNET (22) retrouve 13 morts foetales, mais ce chiffre doit être ramené à 8 si l'on exclue celles qui sont secondaires à des transfusions in utero ou à des amniographies.

Parmi celles-ci, LILEY (2), ROBERTSON (37), WESTBERG et MARGOLIS (38) citent chacun un cas de mort par infection amniotique.
Pour MAC KAY (34) ses accidents sont secondaires à un hématome rétro-placentaire traumatique, mais la relation de cause à effet est difficile à mettre en évidence. Par contre, les deux décès publiés par MAYER et LEWI peuvent être mis sur le compte de cet hématome. De même BURNET(22) retrouve à l'examen d'un placenta décollé par un hématome, une lésion créée par l'aiguille de ponction.

L'atteinte d'un gros vaisseau de la plaque choriale peut entrainer

la mort foetale par hémorragies comme l'a montré GOODLIN HORMAN (37), KARNICKI (40) BURNET (22) dans leurs cas personnels. Il est à remarquer à cet effet, que les ponctions avaient été très souvent sanglantes.

D'autres publications sont venues alimenter cette triste et longue série. Il est apparu trois morts foetales dans une série de 2000 ponctions amniotiques publiées par SCHREINER (31), l'une par la blessure du coeur foetal, d'un gros vaisseau placentaire et d'un vaisseau ombilical. BERNER récemment, a publié une cause rare dans la mortalité foetale. L'étiologie en est une tamponnade aigue. La région cardiaque et péricardiaque fut transpercée par l'aiguille de ponction. Il s'agissait d'une tercipare de 37 ans. Une ponction amniotique fut pratiquée à la trentième semaine de la grossesse. Le lendemain les bruits du coeur ne furent pas retrouvés. L'examen du mort-né permit de mettre en évidence un point de ponction dans cadran supérieur gauche de l'abdomen. L'autopsie montra un sac péricardique distendu par un volumineux caillot frais. Ces éléments joints aux résultats anatomopathologiques permirent à BERNET de conclure à une insuffisance cardiaque par tamponnage comme cause la plus vraisemblable de la mort foetale.

Fréquemment le lien entre la mort foetale et l'amniocentèse n'apparait pas clairement. Parfois, il n'apparait pas du tout et l'on ne peut se borner qu'à constater la mort foetale, sans pour autant inocenter ou incriminer la ponction.

Par contre, il est certain qu'une anémie foetale, secondaire à la ponction, peut être la cause d'une mort ou d'une souffrance foetale. Celle-ci peut être le fait d'une spoliation sanguine par l'atteinte d'un vaisseau placentaire, funiculaire plus rarement foetal. Les conséquences, en fonction de l'anémie crée, peuvent apparaitre à des degrés divers de la mort in utero ou dans les premières heures de la vie à l'atteinte discrète ne s'extériorisant qu'à la naissance

Ces problèmes sont fréquemment évoqués et RYAN considère qu'actuellement les hémorragies foetales représentent le risque foetal majeur des ponctions amniotiques. Elles sont souvent le fruit de ponctions sanglantes, d'origine foetale. Et il faudrait devant toute ponction sanglante, rechercher l'origine des hématies.

Nous allons en voir quelques aspects dramatiques.

FREE et MAC DONALD (28) sont les seuls à signaler l'apparit
de petites hémorragies dans 2 % des cas dans les deux semaines q
suivent l'intervention.

En conclusion, de ce chapitre, signalons le fait positif qu
représente l'absence de publication d'atteinte vésicale ou intest

3) Accidents foetaux placentaires

Si les accidents sont plus fréquemment d'origine foetale que
maternelle, ils n'en sont pas moins rares. Leur fréquence et leur
gravité ont été diminuées lorsque le site de ponction au niveau d
membres foetaux a été pratiquement abandonné, et que l'aseptie a
été parfaite, que l'emploi de localisation placentaire s'est géné
La conjonction de ces facteurs a permis à NADLER en 1972 de ne pa
retrouver d'accidents importants, source de séquelle, dans les di
dernières amniocentèses publiées.

1. La mortalisé et accidents graves

La mortalité n'est pas négligeable même s'il s'agit de série
anciennes. Aussi en se reportant à 8.300 amniocentèses faites en
1933 et 1966, BURNET (22) retrouve 13 morts foetales, mais ce chi
doit être ramené à 8 si l'on exclue celles qui sont secondaires à
des transfusions in utero ou à des amniographies.

Parmi celles-ci, LILEY (2), ROBERTSON (37), WESTBERG et MARG
(38) citent chacun un cas de mort par infection amniotique.
Pour MAC KAY (34) ses accidents sont secondaires à un hématome ré
placentaire traumatique, mais la relation de cause à effet est di
à mettre en évidence. Par contre, les deux décès publiés par MAYER
LEWI peuvent être mis sur le compte de cet hématome. De même BURN
retrouve à l'examen d'un placenta décollé par un hématome, une lé
créée par l'aiguille de ponction.

L'atteinte d'un gros vaisseau de la plaque choriale peut ent

MISENHEIMER (42) estime dans 2 cas l'hémorragie foetale supérieure à 100 ml. Les nouveaux-nés sont extrêmement pâles à la naissance et meurent dans les heures qui suivent. L'autopsie met en évidence des viscères blafards exsangues.

CRYSTLE (43) cite un cas identique d'enfant pâle dont l'APGAR est 1 à la naissance et chez lequel le taux d'hémoglobine au cordon est à 4 grammes. Ici aussi la ponction était sanglante.

BOWMANN et POLLOCK (44) ont publié dans leur série de 64 amniocentèses le cas d'un enfant avec 2,5 d'hémoglobine au cordon.

WOO WANG (45) déplore un mort in utero après une transfusion foeto maternelle importante.

GODLIN et SCHARTZ sont dans l'obligation de pratiquer une césarienne dans les minutes qui suivent une ponction sanglante devant une altération brutale du rythme cardiaque foetal. Dans ce cas aussi, sans lésions apparente et en dehors de tout problème d'immunisation le taux d'hémoglobine est bas.

Mais il ne faut pas s'attendre à des modifications rapides des bruits du coeur foetaux.

RYAN (9) considérant que l'auscultation immédiate après la ponction devait être insuffisante, il a mis sous surveillance cardiaque foetale continue les 5 femmes qui, au cours de ses 291 ponctions amniotique, avait eu une ponction sanglante d'origine foetale.

Il obtient des résultats troublants :

- une mort foetale après disparition des bruits du coeur à la troisième heure alors que ceux-ci avaient été normaux après la ponction.
- A l'examen du foetus et du délivre il retrouve une lacération du cordon près de l'ombilic. Dans ce cas, la ponction avait été pratiquée dans la région périombilicale.
- Dans deux autres observations, les bruits du coeur se sont modifiés après la ponction.

  . avec une manière brutale et rapide dans les cinq minutes qui suivirent l'examen. La césarienne pratiquée au plus vite mis en évidence un hématome du cordon.

- Plus tardive sont apparues les anomalies cardiaques dans la deuxième observation. A la naissance une transfusion sera nécessaire devant une hématocrite 30 %.
  Une atteinte d'un gros vaisseau de la plaque choriale est mise en évidence à l'examen du placenta.

A la suite de ces accidents, RYAN tire les conclusions suivantes :

- d'ordre préventif d'abord et conseille la voie suspubienne pour diminuer la fréquence de ces accidents. Le site de ponction était ombilical au cours de 4 de ces pontions sanglantes, cervical dans le dernier.
- d'ordre thérapeutique. Il pense en effet qu'au cours des ponctions sanglantes d'origine foetale, si la femme est proche du terme, il est souhaitable de déclencher le travail avec surveillance des appareils électronique modernes. Il considère que la situation est comparable à celle d'un hématome retroplacentaire avec un enfant vivant chez une femme qui n'est pas en travail.

BERNER (41) sans être aussi catégorique, préconise une surveillance accrue de la grosssesse en cas de mise en évidence d'hématies foetales dans les échantillons hémorragiques.

Dans ces observations sont mises en relief les complications graves de cette spoliation. Il est vraisemblable que des hémorragies plus minimes passent inapercues sans pour autant ne pas avoir de répercussion foetale.

Mais ces accidents, qui doivent inciter à la prudence sont rares. FREDA (12) ne signale aucune lésion foetale sur 1000 Amniocentèse. STRAND (14) n'en signale non plus aucune, sur 300 ponctions sus symphysaire.

2. LA PIQURE DES TEGUMENTS.

Elle est probablement plus fréquente qu'elle n'est mentionnée dans les différentes séries car les amniographies où le produit injecté laisse des traces plus persistantes, permet de les retrouver avec une plus grande fréquence (34.46.30).

LILEY (2) et PARNS (27) en étudiant tous les nouveaux-nés après amniocentèses retrouvent trois points de piqûre au niveau de la peau.

Tous les auteurs s'accordent sur l'absence de séquelle de ces piqures tégumentaires . Le Foetus peut parfois se manifester au cours même de la ponction. En effet, quand l'aiguille est impactée dans le foetus celui-ci répond par de vigoureux mouvements qui peuvent être ressentis par l'opérateur qui n'a plus qu'à retirer l'aiguille de quelques millimètres (21).

3/ Les perforations d'organes nobles

Si les risques sont nettement augmentés au décours des transfusions in utero, ils sont exceptionnels au cours de la ponction amniotique simple. Nous avons signalé des atteintes cardiaques. On retrouve quelques cas d'atteinte oculaire (47) ou thoracique. Aussi, CREASMAN (30) cite un pneumothorax traumatique. Au cours d'un syndrôme de détresse respiratoire. L'examen des téguments lui permet de retrouver la trace de l'aiguille au niveau de la région thoracique postérieure.

Nous ne déplorons pour notre part, aucun traumatisme foetal direct.

4/ Les lésions placentaires

Les lésions placentaires peuvent entrainer des hémorragies dont les conséquences sur le foetus pourront être

- directes par le degré de souffrance foetale que peut créer une spoliation sanguine importante ou la constitution d'un Hématome rétro-placentaire traumatique.
- indirectement par le passage d'hématies foetales dans le sang maternel. Cette transfusion foeto maternelle peut aggraver l'immunisation d'une femme Rhésus négatif. Nous

en verrons les modalités dans le chapitre des Transfusions foeto maternelles.

La fréquence des atteintes placentaires est diversement interprétée selon que l'on envisage les ponctions transplacentaires simples ou se compliquant d'incident aigu; Elles peuvent être évitées si après les localisations placentaires, le point de ponction choisi, se situe à distance des bords du placenta (10).

La ponction transplacentaire était autrefois fréquente. Dans les 200 ponctions amniotiques de LILEY, elle est probable dans 21 cas, possible dans 28 cas, soit une fréquence se situant entre 20 et 40 % mais pour la majorité des auteurs elle n'excédait pas 10 % des cas (48). D'ailleurs, KUBLI (13) signale un nombre élevé de transfixions placentaires sans complications notables.

BOWMAN et POLLOCK (44) en étudiant tous les placentas après amniocentèse, peut mettre en évidence 7 traumatismes sur 64 placentas examinés.

PARRISH (36) dans les mêmes conditions, ne retrouve aucune lésion imputable à la ponction.

Les accidents graves sont exceptionnels. En principe, sont dangereuses les lésions intéressant un gros vaisseau de la plaque choriale responsable d'hémorragies intra amniotiques ou d'hématome. Nous en avons vu des exemples.

De même, l'atteinte placentaire peut être responsable semble t-il, d'hématome rétroplacentaire, avec mort foetale. Une souffrance foetale aigue par ce mécanisme est retrouvée par HAROLD (49).

Des lésions placentaires sans retentissement foetal sont possibles pour BURNET (22) et MAGNIN (22). Mais la responsabilité de l'amniocentèse dans ces atteintes, n'apparait pas évidente.

5/ Lésions du cordon.

L'étude de la littérature montre que l'atteinte du cordon est rare. Cet accident s'observe surtout lorsque le cordon immobilisé ne peut fuir. Dans ce cas, les extrémités placentaires et foetales sont les plus vulnérables et nous avons vu dans le chapitre de la mortalité foetale, la gravité de son atteinte.

En effectuant la ponction au niveau du cou, on peut redouter la blessure du cordon enroulé en circulaires cervicaux . MAGNIN sur 49 circulaires dont une triple et huit doubles, ne retrouve pas d'atteinte du cordon bien que son site préférentiel de ponction, soit le sillon du cou.

RYAN (9) décrit un hématome du cordon après ponction au niveau du cou. Cet hématome a eu pour conséquence une modification des bruits du coeur, cinq minutes après la ponction amniotique. La césarienne pratiquée trente minutes après la ponction, a permis d'extraire un enfant vivant.

Ainsi les accidents par piqure du cordon semblent rares. Cependant, il est possible que la piqure cordonale soit responsable d'un certain nombre d'échec par ponction blanche et sanglante quand le site de ponction choisi est le sillon du cou. (10)

6/ Infection amniotique

Les conditions actuelles d'aseptie ont fait disparaitre l'infection amniotique des publications actuelles .

Ces mesures d'aseptie ne doivent pas être relâchées et l'on doit garder en mémoire les 5 morts foetales par infection amniotique, rapportés par LILEY (2) BURNET (22) et WESTBERG et MARGOLIS(38).

LILEY(2) en 1961, pensait que le point de départ de l'infection pouvait être, une erreur d'aseptie, mais aussi des germes ramenés lors de la traversée par l'aiguille des glandes sudoripares ou sébacées de la peau abdominale. Cette hypothèse ne s'est pas confirmée par la suite.

L'instillation d'antibiotique in situ préconisé par PARRISH (36) et LILEY (2) semble inutile et dangereuse car cette antibiothérapie aveugle risque de sélectionner en milieu hospitalier des germes résistants. Cette attitude risque d'autre part, de faire relâcher ces précautions d'aseptie qui sont fondamentales.

3. INCIDENTS ET ACCIDENTS FOETO-MATERNELS

Ils sont représentés essentiellement par les transfusions feoto-maternelles et les accouchements prématurés.

A/ Les transfusions foeto-maternelles

Elles sont relativement fréquentes et représentent la complication majeure des amniocentèse. Nous avons déjà évoqué leur retentissement foetal direct, nous allons maintenant rechercher les conséquences maternelles de ce passage d'hématies foetales. Ce passage est mis en évidence par le Test de KLEIHAUER.

FAIRWEATHER et Coll. (26) ne trouvent pas que l'amniocentèse favorise ces passages après une étude sur 145 ponctions amniotiques. Ce qui est aussi l'avis de QUEENAN en 1966 (50). Mais de nombreuses publications en font part etle passage semble se produire schématiquement comme le montre le tableau suivant, et après élimination des cas extrêmes, dans 11 % des ponctions.

AUTEURS	NOMBRE DE PONCTION	% de D'HEMORRAGIES F.M.
CASSIDY (51)	54	18 %
PEEDLE (52)	410	11,2 %
BOWMAN et POLLOCK (44)	402	12 %
FREE MAC-DONALD (28)	39	38 %
WOO WANG(45)	75	10 %

Le volume du sang foetal présent dans le sang maternel est fréquemment peu important sous forme de micro transfusion. Mais parfois, la quantité évaluée est impressionnante.

Elle a été massive dans deux cas de MISENHIMER (42) et dans un cas d'HAROLD où la quantité de sang foetale dans le sang maternel est estimée à plus de 100 ml.

Elle est encore importante dans quatre cas de ZIPURSKI et POLLOCK (54) où le volume de l'hémorragie se situe entre 10 et 50 ml.

Mais d'une manière plus courante, il s'agit de micro transfusions de 0,1 ml à 1ml (53).

La conséquence de ce passage peut être une aggravation de L'immunisation caractérisée par une augmentation des Anticorps . Pour que cette augmentation soit significatible, il faut que la dilution ou titre , augmente de plus de 2 échelons. En effet, la variation du titre en anti-corps se trouve dans les limites de l'erreur expérimentale en dessous de 2 dilutions par rapport à un chiffre moyen.

Cette réserve prise ne met pas à l'abri de difficultés dans l'interprétation des résultats.HOPKINS (55) a montré, au cours d'une étude des anticorps maternels, chez 239 femmes ayant donné naissance à des enfants Rhésus négatif, que dans 7,9 % de ces échantillons, le titre en anticorps peut être supérieur à 3 dilutions. Certes, il peut s'agir d'une coïncidence mais ce résultat montre la prudence nécessaire dans l'appréciation de l'augmentation du taux des anticorps.

D'autre part, une aggravation de l'Immunisation est possible en dehors de toute ponction, si le foetus est Rh (+).

KENDALL et CLAYTON (56) pense que le rôle nocif de l'amniocentèse dans l'augmentation de la sensibilisation, n'est pas évidente, car ils retrouvent chez 55 % de femmes immunisées, qui n'ont pas été soumises à une ponction amniotique, une élévation du titre en

Mais la plupart des auteurs estiment que cette augmentation d'anticorps apparait après transfusion foetale et peut entrainer une aggravation de l'immunisation. Celle-ci, dans la genèse de laquelle entrent plusieurs facteurs, ne semble pas être proportionnelle au volume de sang transfusé. C'est tout au moins l'avis de PEEDLE(52) qui ne retrouve qu'un taux faible de variations des anticorps maternels quand ceux-ci sont à un taux élevé au moment de la ponction. Ces anticorps à titre élevé, doivent selon lui, détruire rapidement les hématies foetales.

Cependant, dans les 4 cas de ZIPURKI et POLLOCK (54) où la transfusion foeto-maternelle atteignait 10 à 50 ml, l'augmentation des Anticorps a été rapide et supérieure à 3 dilutions. On

retrouve ce même phénomène chez CRYSTLE (43) où le volume était supérieur à 100 ml. Dans ce cas, le taux des anticorps est passé en deux semaines de 1/8 à 1/8000 en coombs Indirect et le foetus est mort in utero.

PEEDLE (52) a étudié des variations du taux des anticorps après 410 ponctions amniotiques, en fonction de l'existence d'une transfusion foeto maternelle. Ils augmentent alors, dans les 15 jours suivants, dans 55 % des cas, s'il existe une transfusion foeto-maternella, alors qu'en l'absence de celle-ci,le chiffre obtenu n'excède pas 20,8 %.

WOO WANG et Coll. (45) dans 74 amniocentèses constatent qu'il ne se produit pas de transfusion foeto-maternelle, lorsque la ponction a été facile, mais lorsque celle-ci a été difficile, en particulier sanglante, un passage sanguin foetal dans la circulation maternelle, est survenu dans 8 cas sur 25 soit 32 % des cas.

STREIFF (57) arrive à des conclusions identiques à l'étude de ses 28 dossiers, où la ponction a été unique dans 20 cas, répétée deux fois dans 7 cas, répétée 4 fois dans 1 cas. Cet auteur n'a retrouvé, après une ponction unique, une augmentation d'anti-corps anti D dans 45 % des cas. En cas de ponction répétée, l'augmentation du taux des anticorps se retrouve dans 60 % des cas.

FARRELL (58) trouve une augmentation du taux d'anticorps consécutive à l'amniocentèse dans 20 % après une ponction facile et dans 40 % des cas si l'amniocentèse est sanglante.

Donc, plus la ponction est répétée ou sanglante, plus l'augmentation du titre est fréquente ce qui revient à dire que la ponction amniotique peut être une cause de stimulation antigénique.

Pour essayer de résumer ce problème, nous nous appuierons sur la publication AICKIN (59) qui repris l'étude de la variation des anticorps au cours de 907 grossesses.

Parmi celle-ci, 546 patientes ont donné naissance à un enfant Rh (+) et ont subi une amniocentèse.

L'augmentation significative de plus de 3 diultions des anticorps anti D a été retrouvée dans 108 cas, soit 19,8 %. Parmi ceux-ci, 13 ont dépassé 5 tubes de dilution.

Cependant, globalement, la mortalité périnatale est supérieure quand l'augmentation des anticorps est supérieure à 3 dilutions, mais aucune des 13 femmes dont l'augmentation des anticorps a été

supérieure à 5 dilutions n'a perdu d'enfant.

Il apparait pour conclure, que les transfusions foeto maternelles peuvent être aggravées par l'amniocentèse mais elles trouvent leur cause dans l'atteinte placentaire le plus souvent, l'atteinte cordonale ou foetale, étant exceptionnelle.

Dès lors, la localisation placentaire doit prévenir ou tout au moins diminuer considérablement la fréquence de ces passages de sang foetaux dans la circulation maternelle. C'est ce que confirment les travaux de CURTIS (15) et de PAUL et BOUTIS (60)qui n'ont décelés dans leur cas aucune micro transfusion.

Bien que nous n'ayons pas d'arguments personnels à verser au débat, il nous apparait que le risque de potentialisation n'est pas un mythe. Il pourrait vraisemblablement se réduire par une sélection étroite des cas nécessitant une amniocentèse ainsi qu'une localisation préalable du placenta.

B/ L'accouchement Prématuré

Il est difficile de comparer les résultats des différents auteurs car ils retiennent des critères différents pour établir la relation entre la ponction amniotique et l'accouchement prématuré

WILLIAM et ALPERN (24) retrouvent quant à eux 9 amniocentèses précoces sur 101 amniocentèses avec 3 accouchements antérieurs à la 36eme semaine mais qui apparaissent 3, 10 et 14eme jours après la ponction amniotique, les 6 derniers se produisant entre la 36eme et la 37eme semaine dans les 5 jours qui suivent la ponction amniotique.

FREE MAC DONALD chiffre cette fréquence à 2 % de femmes, accouchant dans les cinq jours qui suivent la ponction amniotique avant la 35 eme semaine de la grossesse.

MAGNIN retient les critères suivants :

Le déclenchement de l'accouchement doit se produire dans les 72 heures qui suivent la ponction et le terme de la grossesse doit être inférieur à 37 semaines.

Dans leur série de 590 amniocentèses, il dénombre 21 accouchements prématurés définis selon ces critères. Parmi ceux-ci, 6 ne sont pas imputables à l'amniocentèse mais à un hydfamnios aigu.

Mais FAIRWEATTER et WALTER pensent que cette augmentation n'est

qu'apparente. Ils ont étudié 2 séries de 100 femmes dont dans l'une, les femmes avaient subi une amniocentèse, et dans l'autre pas.

Leurs résultats ne donnent pas de différence significative entre les deux séries.

RYAN (9) et QUEENAN (20) quant à eux, ne retrouvent pas une augmentation du nombre d'accouchement prématuré après l'amniocentèse.

En utilisant les critères définis par MAGNIN nous retrouvons 4 cas d'accouchement prématuré. Un doit être éliminé car il s'agit d'une rupture prématurée des membranes, le jour même de la ponction, chez une diabétique qui présentait une poussée hydramniotique. Parmi les 3 autres, deux ruptures prématurées des membranes, l'une à la 35eme semaine, l'autre au cours même de la ponction.

Le dernier cas est celui d'un accouchement qui s'est produit à la 36eme semaine, le jour même de la ponction amniotique.

En conclusion, les chiffres d'accouchements prématurés après amniocentèse, semblent être assez proches de ceux des accouchements prématurés spontanés.

3. CONCLUSION

Il apparait que les accidents de l'amniocentèse existent mais ils sont rares. NADLER estime qu'à ce jour, entre 20 et 30000 amniocentèses ont été pratiquées et si la mortalité maternelle est exceptionnelle et se chiffre à deux cas, soit grossièrement, toutes les 10.000 amniocentèses, la mortalité foetale, bien qu'elle soit l'oeuvre des premières séries de ponction amniotique, est de l'ordre de 1 pour mille.

L'ensemble de la mortalité et de la morbidité foeto maternelle est estimée par NADLER à moins de 1 %. Et les auteurs insistent sur leur caractère exceptionnel au cours des ponctions sus symphysaire. Elle est de 0,7 % pour CRYSTLE (43) et nulle pour STRAND (14) au cours de 300 ponctions sus symphysaires.

Il semble que grâce à l'aseptsie rigoureuse, à la localisation placentaire à l'entrainement des opérateurs, à un choix judicieux du lieu de ponction, le risque d'accident ait atteint son chiffre minimum possible.

AMNIOCENTESE PRECOCE

I. DEFINITION ET HISTORIQUE

L'amniocentèse précoce consiste à prélever du liquide amniotique généralement par ponction transabdominale avant la 26eme semaine et souvent la 20eme semaine de la grossesse afin de dépister in utero, certains caractères pathologiques récessifs liés au sexe de l'enfant, des anomalies chromosomiques, des maladies héréditaires du métabolisme.

L'amniocentèse donne au diagnostic une nouvelle dimension aux conséquences morales, sociales, juridiques et économiques encore imprévisible, mais certainement considérable.

L'étude des maladies héréditaires a été le fruit de découvertes récentes. BARR et BERTRAM en 1949, ont constaté l'existence d'une différence sexuelle dans les cellules somatiques liées à la présence de la chromatine sexuelle dans les cellules femelles. WATSON et CRIKS en 1953, en décrivant la double hélice de l'A.D.N. ouvraient la voie à une compréhension matérielle de l'Activité des gènes. TIJO et LEVAN en 1956, ramenaient à 46 le nombre de chromosomes dans l'espèce humaine et ouvraient le champ des études caryotypiques.

Les méthodes d'exploration découlant de ces études ont été mises en application avec une rapiditié surprenante.

Dès 1955, RIIS et FUSH (1) avaient montré la possibilité de déterminer le sexe foetal à partir des cellules du liquide amniotique. Puis, quelques années plus tard, JACKOBSON et BARTER rapportent une série de succès dans la tentative de culture des cellules du Liquide Amniotique (2) et il leur a été possible par cette méthode, d'étudier le caryotype de ces cellules cultivées. Ainsi, quinze cas de mongolisme purent être diagnostiqués ainsi que certaines anomalies des chromosomes sexuels.

Puis, rapidement, au cours de cette dernière décennie, les études du Liquide Amniotique ont permis la connaissance d'un nombre accru de désordres d'origine génétique. Actuellement, un grand nombre de travaux sont en cours dans ce domaine, plus particulièrement dans les pays anglo saxons.

Cependant en France, où l'avortement thérapeutique n'est pas légal, la ponction amniotique précoce n'offre qu'un intérêt restreint dans ses conséquences thérapeutiques. Cependant, le diagnostic prénatal de certaines maladies métaboliques permet une certaine prévention pathologique au moment de la naissance.

Nous allons, à la lumière des publications étrangères, tenter de déterminer la technique, les indications, les incidents et les accidents de l'amniocentèse précoce.

II. TECHNIQUE

Nous ne reprendrons pas en détail tous les éléments de la technique qui ont des impératifs communs avec l'amniocentèse tardive. Nous nous attacherons par contre, aux problèmes particuliers propres à l'amniocentèse précoce.

A/ Principes

Les connaissances que l'on possède sur la physiologie du Liquide Amniotique, sont de plus en plus précises (8.9.11) bien que de nombreuses inconnues persistent (10). De façon très schématique, l'origine du Liquide Amniotique après établissement de la circulation placentaire apparait triple, foetale, maternelle et amniotique.

Les quantités de Liquide Amniotique secrétées selon FUSH (12) seraient

- à 14 semaines de grossesse de 98 à 116 ml
- à 16 semaines de grossesse de 208 à 285 ml.
- Selon PLENTL (8), ce volume atteindrait 350 ml à 20 semaines.

SHINA (11) trouve des résultats identiques mais précise que le volume à la 10eme semaine est de l'ordre de 10ml pour atteindre 300 ml à 20 semaines.

Le liquide amniotique contient en suspension des cellules qui proviennent du corps foetal et de l'Amnios. Ces cellules libres que sont ces fibroblastes et surtout les cellules épithéliales d'origine amniotique, peuvent être prélevées par l'amniocenthèse et leurs cultures en Laboratoire permettront une étude tissulaire du foetus.

"L'Hypothèse de travail qui s'est imposé alors, était que certaines maladies évidentes à la culture des fibroblastes de la peau pouvaient être diagnostiquées par la culture des cellules du Liquide Amniotique" (7) fut à l'origine du développement dans la recherche des maladies métaboliques.

B/ Date

La plupart des auteurs pensent que le meilleur moment pour

Cependant en France, où l'avortement thérapeutique n'est p légal, la ponction amniotique précoce n'offre qu'un intérêt res dans ses conséquences thérapeutiques. Cependant, le diagnostic prénatal de certaines maladies métaboliques permet une certaine prévention pathologique au moment de la naissance.

Nous allons, à la lumière des publications étrangères, tent de déterminer la technique, les indications, les incidents et le accidents de l'amniocentèse précoce.

effectuer l'amniocenthèse, se situe entre la 14eme et 18eme semaine de la grossesse (13.14.15.16) calculé à partir du 1er jour des dernières règles mais certains auteurs (17) pensent que la Ponction Amniotique peut être pratiquée avant la 14eme semaine. Ainsi VATEVILLE (Cité par 17) estime pouvoir retirer suffisamment de liquide, pour que l'examen soit concluant dans 75 % dès la 9eme semaine mais MILUNSKI (7) suivant l'avis de NADLER (16) considère que ce procédé est trop hasardeux avant la 14eme semaine.

Et si cette date de la ponction peut paraitre tardive, il existe de nombreux arguments en faveur de celle-ci.

1° les avortements spontanés par anomalies chromosomiques ou ceux du moins où l'oeuf est mort se produisent le plus fréquemment avant la 12eme semaine. Ainsi une amniocentèse trop précoce peut être inutile et risque d'être considérée à tort comme la cause de l'avortement (18)

2° Le diagnostic cytogénétique est fait par l'examen et la mise en cultures de cellules d'origine ovulaires desquamées dans le Liquide Amniotique. La plupart de ces cellules sont mortes. Pour que les cultures puissent pousser il faut une certaine quantité de cellules vivantes. Il semble que la desquamation cellulaire dans le Liquide Amniotique augmente avec l'âge de la grossesse et qu'elle ne soit suffisante qu'à partir de la 12eme semaine. (16.18.19)

3° L'amniocentèse est d'autant mieux réalisable que certaines conditions anatomiques sont réunies. L'utérus doit être facile à palper et à délimiter. Cette délimitation se précise au fur et à mesure des semaines.
L'oeuf enfin doit occuper toute la cavité utérine ce qui se produit à la 14eme semaine lorsque les caduques paréétales viennent au contact et se soudent.

4° L'abondance du Liquide Amniotique doit être suffisante. Ce volume atteint, nous l'avons vu seulement 10 à 30 ml entre la 8eme et la 10eme semaine, pour dépasser en moyenne 90 ml à la 14eme semaine. Le rapport volume foetal sur volume intra utérin total est minimum vers la 14eme semaine. L'espace péri-liquidien doit alors permettre au foetus d'échapper au mieux à une agression mécanique.

C. La Localisation placentaire

L'intervention sera précédée, comme pour l'amniocentèse tardive, d'une localisation placentaire. Et si certains ne la jugent pas indispensable, sans pour autant que leurs accidents soient plus fréquents, dans les risques (24) d'atteinte du placenta sont à craindre et doivent inciter à la prudence.
La localisation pourra se faire par deux méthodes :

1°/ La Localisation Placentaire par isotope (20) a été utilisée mais cette technique peut entrainer une irradiation qui n'est peut-être pas souhaitable (21)

2°/ ou mieux, la Localisation Placentaire par Echographie (22.23) mais le placenta ne peut-être identifié qu'à partir de la 14eme semaine de la grossesse (22) et nécessite de surcroit un opérateur entrainé.
Cependant, il semble que ce procédé soit sans danger en début de grossesse (7) mais les ultras sons ont un 2eme avantage, celui de pouvoir diagnostiquer une grossesse gemellaire (1 % de grossesse) ce qui en cas de jumeaux dizygotes peut revêtir une extrême importance.

D. Voie d'abord et matériel

L'amniocentèse précoce ne devrait être le fait que de quelques rares spécialistes car elle exige une certaine expérience. Celle-ci ne peut-être acquise qu'en faisant des ponctions avant des avortements thérapeutiques.
Une asepsie de type chirurgal est, nous l'avons vu, nécessaire.
La vacuité vésicale est indispensable.

Parmi les deux voies d'abord utilisées :

- la voie vaginale est pratiquement abandonnée dans les ponctions à but diagnostic. Elle ferait courir un risque d'infection ascendante et d'avortement (12.18)
Mais elle est encore utilisée dans les pays de l'Est et par certains auteurs anglo saxons pour réaliser un avortement

effectuer l'amniocenthèse, se situe entre la 14eme et 18eme semai de la grossesse (13.14.15.16) calculé à partir du 1er jour des dernières règles mais certains auteurs (17) pensent que la Ponct Amniotique peut être pratiquée avant la 14eme semaine. Ainsi VATEVILLE (Cité par 17) estime pouvoir retirer suffisamment de liquide, pour que l'examen soit concluant dans 75 % dès la 9eme semaine mais MILUNSKI (7) suivant l'avis de NADLER (16) considère que ce procédé est trop hasardeux avant la 14eme semaine.

Et si cette date de la ponction peut paraitre tardive, il existe de nombreux arguments en faveur de celle-ci.

1° les avortements spontanés par anomalies chromosomiques ou ceux du moins où l'oeuf est mort se produisent le plus fréquemment avant la 12eme semaine. Ainsi une amniocentès trop précoce peut être inutile et risque d'être considéré à tort comme la cause de l'avortement (18)

2° Le diagnostic cytogénétique est fait par l'examen et la m en cultures de cellules d'origine ovulaires desquamées da le Liquide Amniotique. La plupart de ces cellules sont mo Pour que les cultures puissent pousser il faut une certai quantité de cellules vivantes. Il semble que la desquamat cellulaire dans le Liquide Amniotique augmente avec l'âge de la grossesse et qu'elle ne soit suffisante qu'à partir la 12eme semaine. (16.18.19)

3° L'amniocentèse est d'autant mieux réalisable que certain conditions anatomiques sont réunies. L'utérus doit être facile à palper et à délimiter. Cette délimitation se pré au fur et à mesure des semaines.
L'oeuf enfin doit occuper toute la cavité utérine ce qui produit à la 14eme semaine lorsque les caduques paréétale viennent au contact et se soudent.

4° L'abondance du Liquide Amniotique doit être suffisante. C volume atteint, nous l'avons vu seulement 10 à 30 ml entr la 8eme et la 10eme semaine, pour dépasser en moyenne 90 à la 14eme semaine. Le rapport volume foetal sur volume intra utérin total est minimum vers la 14eme semaine. L'e péri-liquidien doit alors permettre au foetus d'échapper au mieux à une agression mécanique.

thérapeutique avant la 10eme semaine (24)
Nous serons extrêmement bref et schématique sur cette technique. Après désinfection soigneuse du col, la ponction s'effectue, après traction sur la lèvre antérieure du col, au niveau du cul-de-sac vaginal antérieur. L'aiguille est dirigée parallèlement au canal cervical.

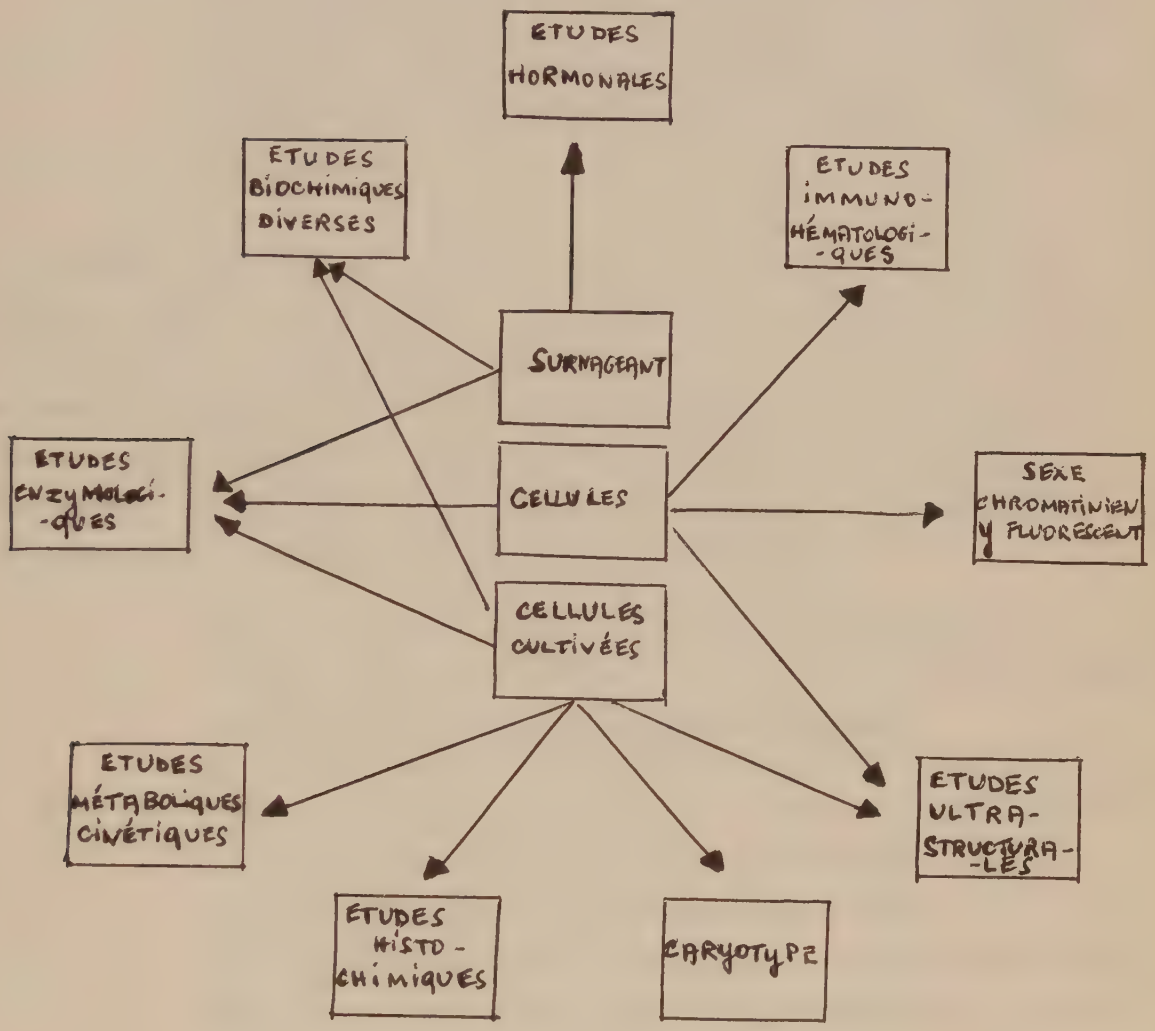
- La voie abdominale est la voie recommandée dans les ponctions à visée diagnostic. L'anesthésie de la paroi est contingente, parfois souhaitable chez la patiente anxieuse. Le matériel utilisé est identique à celui déjà décrit au cours de la ponction tardive en utilisant simplement des seringues siliconnées (7).
L'aiguille à ponction lombaire utilisée doit être enfoncée perpendiculairement à la paroi abdominale rapidement et sans hésitation. Généralement, à 4 ou 5 centimètres au-dessus du pubis , le site pouvant être légèrement modifié en fonction de la situation placentaire. L'opérateur doit percevoir le franchissement successif de l'apnnévrose, de la paroi utérine et se rendre compte de l'entrée dans la cavité ovulaire. (25.16.18)

Après avoir retiré le mandrin, on aspire avec la seringue plusieurs millilitres de liquide amniotique. Un volume de 2 à 5 ml est théoriquement suffisant pour déterminer le sexe foetal et l'établissement du caryotype. En fait, une plus grande quantité de liquide, 20 centimètre cubes environ, est souhaitable. Elle permet d'ensemencer plusieurs boites de pétri et de faire plusieurs cultures du même échantillon de liquide. Un volume de 20 à 30 cc est nécessaire pour la recherche d'une maladie métabolique.

III. ETUDES APPLIQUEES AU LIQUIDE AMNIOTIQUE

A/ Les milieux étudiés.

Les études à visée génétique sont réalisées sur les 3 matériels dérivés du Liquide Amniotique (figure 1)



1) Le surnageant, étudié depuis 1965, après centrifugation. Il permet une étude biochimique enzymatique ou hormonale. Ce matériel n'expose pas aux problèmes posés par les cultures cellulaires ou biochimiques effectuées sur les cellules non cultivées.

2) L'examen des cellules non cultivées séparées par centrifugation, fut le premier matériel utilisé de 1956 où plusieurs équipes presque simultanément, au Danemark(3) en Israël (40) et au U.S.A. (5.6.) montrent la possibilité de prévoir le sexe foetal par la détermination du corpuscule chromatinien dans les cellules du liquide amniotique.

La même année l'Application de la technique de Coombs à ces cellules permet la détection à leur niveau des Antigènes A et B (4) (52) L'intérêt de ces méthodes dans la détection d'affection liée au sexe et éventuellement d'affection liée à des caractères Immuno Hématologique fut aussitôt souligné (26). Puis se développèrent les études cytologiques et enzymatiques ainsi que la détermination du sexe par la recherche du chromosome fluorescent Y.

3) Mais il fallut attendre 1967 (19) pour que soit obtenu les premiers succès d'étude cyto génétique sur les cellules cultivées du Liquide Amniotique.
Le développement des techniques de culture des tissus, permit d'aboutir aux travaux de DANES et BEARN (54) sur les fibroblastes de peau dont la transposition aux cellules amniotiques ne devrait pas tarder.
Ces auteurs montrèrent l'existence d'une métachromasie des fibroblastes de la peau, par accumulation de mucopolysaccharides chez des sujets présentant une mucopolysacharidose mais dont les cellules dermiques non cultivées n'offraient aucun témoignage de cette surcharge. L'importance méthodologique de ce travail fut très grande : les cellules cultivées du Liquide Amniotique étaient ainsi susceptibles de révéler diverses erreurs innées du métabolisme. La meilleure connaissance de ces affections permit la mise au point

de technique biochimique notamment enzymologique et histochimique qui permettaient dès lors leur application au diagnostic prénatal.
Ces cultures permirent aussi la détermination du caryotype et de la chromatine sexuelle. Une large partie des publications récentes dans ce domaine ont porté sur les problèmes de culture des cellules du liquide amniotique ainsi que leur utilisation dans les aberrations chromosomiques.

B/Problèmes liés aux études sur le matériel cellulaire.

Les investigations pratiquées sur les cellules cultivées soulèvent les problèmes

- de l'obstention de la culture d'une part
- de la validité et de l'interprétation des résultats d'autre part.

Le résultat des cultures cellulaires n'est pas constant bien que le pourcentage de réussite soit croissant (tableau)

ANNEE	AUTEURS	RESULTATS
1966	STEELE	12 succès/ 52 prélèvements
1966	THIEDE	11 succès 16 cultures
1967	JACOBSON	57 succès/ 85 cultures
1968	NADLER	27 succès/ 37 cultures
1969	NADLER	34 succès/ 44 cultures
1969	SANTESSON	10/10
1970	NELSON	49/90
1970	LISGAR	19/21
1970	NADLER	155/160
1971	NADLER GERBIE	244/256 256/244

D'APRES NADLER (70)

L'époque de la grossesse, nous l'avons vu, influe sur les échecs qui apparaissent plus fréquents lorsque le prélèvement est effectué avant la 10eme semaine (26)

Par ailleurs, le succès est lié à de nombreux détails techniques (16).

Le délai d'obtention de la culture est fonction de l'expérience du Laboratoire (27) varie habituellement entre une et trois semaines. D'après NADLER (16) le délai de réponse est de 14 à 28 jours pour l'établissement du caryotype, 30 à 40 jours pour les anomalies enzymatiques (16.25) Ces dernières nécessitent un temps plus long afin de disposer d'un matériel suffisant.

L'exactitude du caryotype foetal peut être compromise par un temps de culture inférieur à une semaine. Le culot cellulaire peut contenir des cellules macrophagiques d'origine maternelle, qui meurent au bout d'une semaine. Leur présence a été responsable d'erreurs dans la détermination chromosomique (16) Ilfaut être particulièrement méfiant si les cellules poussent trop rapidement(21) Pour éviter cet écueil, NADLER (16) conseille de faire l'étude sur 2 échantillons, pris à des moments différents de la culture.

En revanche, c'est dans le domaine des études biochimiques que les résultats sont les plus difficiles à interpréter. La discussion porte alors sur des concentrations ou des activités enzymatiques dont les valeurs normales doivent être parfaitement établies pour une technique donnée, et dans le laboratoire concerné. La prise en considération des résultats obtenus au cours d'une grossesse à risque génétique est l'aboutissement dans les enzymopathies des étapes suivantes :

- mise en évidence sur culture dans les fibroblastes de peau adulte, d'activités enzymatiques permettant de distinguer les sujets connus normaux, et homozygote ou héterozygote pour la mutation étudiée.
- démonstration de la présence et estimation de l'activité enzymatique dans les cellules cultivées de liquide amniotique au cours de la grossesse normale.
- réalisation d'étude prénatale au cours de grossesse à risque puis vérification du diagnostic prénatal.

Mais la concordance, pour une anomalie enzymatique donnée, entre les résultats obtenus sur les cellules du liquide amniotique par rapport à ceux obtenus à partir de cellules dermiques, n'est pas toujours la règle et le sens des variations n'est pas constant (29.30.31)

Les échantillons sont particulièrement exposés aux contaminations par les cellules maternelles, ceci notamment lorsque les leucocytes de la mère possèdent l'activité enzymatique étudiée (33). On tente actuellement de mettre au point des procédés permettant d'exclure les cellules maternelles (34); attendant tout prélèvement hémorragique est considéré comme inadéquat. Et les études biochimiques sur les cellules non cultivées du liquide amniotique, laissent le pas aux études sur les cellules cultivées (35).

C/ Conséquences pratiques éventuelles.

Les délais de réponse aux études sur le matériel cellulaire du liquide amniotique montre que l'avortement ne peut avoir lieu avant la 16eme semaine, ce qui pose en dehors des problèmes humains et d'éthique, quelques problèmes techniques encore mal résolus. En effet, le foetus mesure 12 cm et la tête volumineuse représente le 1/3 de sa taille. Il n'est donc plus question d'utiliser une canule d'aspiration montée sur un aspirateur. Dès lors, il faut :

-soit faire une hystérotomie mais elle laisse une cicatrice corporéale sur l'utérus de la patiente, toujours dangereuse lors d'une grossesse ultérieure.

-soit provoquer le déclenchement du travail par une pose de laminaires et des perfusions d'extraits post hypophysaires souvent peu efficaces.

-soit avoir recours à des perfusions intra amniotiques de solution hypertonique le plus souvent du sérum sale à 20 %. Cette méthode élégante, très employée dans les pays anglosaxons, n'est pas sans dangers. Elle serait responsable de quelques septicémies, de quelques morts maternelles et d'hémorragies par coagulation intra vasculaire disséminée diffuse probablement secondaire à des embolies amniotiques (37).

Les perfusions intra veineuses même intra amniotiques, de solutions protaglandines PG E 2 ou PG F 2 apporteront peut-être une solution, bien que la constance de leur action soit déjà discutée.

IV. INDICATIONS

Elles sont de trois sortes :

- les maladies récessives liées au sexe
- les anomalies chromosomiques
- les maladies métaboliques

A/ Maladies récessives liées au sexe

Il s'agit de l'Hémophilie A et B, des myopathies type DUCHENNE de BOULOGNE, des Agammaglobulines type BURTON, les encéphalopathies par hyperuricémie (maladie de LESHNYHAN) des mucopolysaccharidoses type II ou maladie de HUNTER et le diabète insipide néphrogène et du syndrôme oculo-cérébro-rénal de LOWE).

On sait que dans ces maladies, les caractères pathologiques atteignent les garçons, qui ont une chance sur deux d'être atteints, lorsque la mère est conductrice. Dans les pays où l'avortement génétique est autorisé, la conséquence est de limiter les indications de l'avortement aux seuls foetus exposés, c'est-à-dire aux garçons. Toutefois, cette attitude qui aboutit à l'avortement de garçons sains dans 50 % des cas, n'est pas rationnelle.

EDWARD (36-53) remarque qu'une telle pratique sélectionne les conductrices et qu'à long terme l'avortement des foetus féminins plutôt que celui des foetus masculins, conduirait à un nombre moindre d'interruptions de grossesses du fait d'une efficacité eugénique supérieure.

Mais il serait indispensable de compléter le diagnostic de sexe par le diagnostic exact de la déficience enzymatique ce qui est possible pour les maladies de HUNTER et de LESH-NYHAN (7) et ce qui n'est pas exclu dans un avenir proche pour l'hémophilie et le diabète insipide néprhogène.

A vrai dire, la seule indication d'amniocentèse qui nous est soumise actuellement concerne les patientes porteuses du trait myopathique, déjà mères de plusieurs myopathies et désirant avoir un enfant normal.

Trois techniques peuvent être utilisées pour connaitre le sexe :

1°) Par l'examen de la chromatine sexuelle effectué sur les cellules amniotiques desquamées (19-42)
Mais cet examen n'est possible que dans 73 % des échantillons (35) et les résultats ne sont concordants que dans 91 % des cas (43).

2°) Les résultats rapides obtenus par la lere méthode doivent être confirmés par l'étude du caryotype mais celui-ci aussi n'est pas à l'abri de l'erreur (12-44) NADLER obtient par ces deux méthodes jumelées 99 % des résultats concordants (35)

3°) Enfin, la méthode la plus récente est fondée sur la fluorescence du chromosome Y dans les cellules cultivées ou non cultivées du liquide amniotique.

Actuellement, l'étude du caryotype permet de vérifier les résultats des deux autres examens et NADLER conseille de plus, pour éviter les erreurs éventuelles, d'effectuer deux analyses caryotypes à des moments différents de la culture.

B/ Les Anomalies chromosomiques

C'est KLINGER en 65 qui le premier est parvenu à étudier le caryotype des cellules du liquide amniotique, mais c'est STEELE et BREG (55) qui ont publié la première série de résultats. En raison de la faible densité en cellule viable et de leur faible index mitotique, les plus grandes précautions doivent être prises pour ces cultures. Il faut en mettre plusieurs en route pour être sûr qu'une, au moins, sera utilisable pour une étude chromosomique. L'analyse chromosomique des cellules cultivées a été utilisée pour examiner 400 grossesse à haut risque d'aberrations chromosomiques (56) par NADLER. Le caryotype a pu être détecté dans 99 % des cas. Le 1 % restant représente les problèmes occasionnels d'interprétation dans les tétraploïdies et les mosaïques (57).

Dans la population en général, un nouveau-né sur 200 environ est atteint d'une anomalie chromosomique, Les principales aberrations sont à l'origine de syndrômes désormais bien définis outre le mongolisme, les syndrômes de TURNER et de KLINEFELTER, on peut citer les syndrômes de PATAU (Trisomie 13, affectant 1 enfant sur 8000) d'EDWARDS (Trisomie 18 1/4500 enfant) du cri du chat (délation du bras court du chromosome 15 1/50000 naissances) tandis que d'autres

anomalies chromosomiques sont à l'origine de syndrôme clinique moins spécifique.

Mais la majorité des anomalies chromosomiques est léthale et entraine des avortements spontanés précoces. Dans certains cas, les grossesses peuvent arriver à terme, mais les anomalies sont telles que les enfants meurent rapidement (Trisomie 18,13-15, triploïdie, cri du chat).

Les seules anomalies chromosomiques donnant des atteintes majeures compatibles avec une longue survie sont les monosomies X.O et surtout le mongolisme.

Et l'on peut considérer que la recherche des aberrations chromosomiques constitue sûrement l'indication majeure de l'amniocentèse pour l'étude génétique.

Celle-ci peut être proposée dans les cas suivants :

1°) Les femmes enceintes de plus de 40 ans.

Il est établi que les trisomies autosomales (Trisomie 21-13-15 et 18) ainsi que certaines anomalies génétiques liées au sexe (47 XXY-47XXX et 47XYY) augmentent de fréquence lorsque croît l'âge de la mère. C'est ainsi que l'incidence de la Trisomie 21 (55) est de l'ordre

$\frac{1}{2300}$	au-dessous de 20 ans	$\frac{1}{290}$	de 35 à 39 ans
$\frac{1}{100}$	de 40 à 45 ans	$\frac{1}{46}$	au-dessus de 45 ans

Et d'une façon générale, les femmes de plus de 35 ans ne donnent que $\frac{13,5}{100}$ des grossesses mais produisent la moitié de tous les mongoliens(46).

Notons enfin que, pour certains auteurs, le risque de Trisomie 21 serait élevé mais dans les proportions moins importantes, chez les femmes au-dessus de 35 ans ayant des cycles irréguliers singulièrement des cycles longs.

2°) Les sujets porteurs d'une translocation : le mongolisme familial peut résulter de la translocation d'une partie d'un chromosome 21 sur un autre chromosome ou sur le chromosome et lui-même.
La translocation du chromosome 21 sur le 21 condamne à ne donner naissance qu'à des individus anormaux soit porteur d'un seul chromosome (forme léthale à l'état embryonnaire) soit porteur d'un triple chromosome, ce qui correspond au mongolisme.

La translocation d'un chromosome sur une paire voisine a des conséquences moins dramatiques du moins si l'on se place du point de vue statistique. En effet, ces sujets ont :

25 % de chance de donner naissance à un sujet normal
25 % de chance de produire une monosome qui avortera précocément
25 % de chance d'engendrer un sujet de phénotype normal, mais porteur de la tare.
25 % de chance d'avoir un trisomique.

Ainsi on peut évaluer à 1/3 les chances d'avoir en fin de grossesse un mongol, un sujet normal et un sujet porteur de tare.

L'incidence de ces translocations (46-48) est respectivement de :

- 2 à 3 % de tous les mongolismes pour la translocation du 21 sur une paire voisine
- 1,2 % de tous les mongolismes pour la translocation 21 sur le 21.

L'intérêt d'un tel dépistage peut paraitre faible si l'on se place du seul point de vue statistique. En fait, si l'on considère le drame familial que représente la survenue dans une famille d'un ou plusieurs mongoliens on conçoit l'intérêt capital de l'évolution des connaissances sur ce sujet, mais il est en outre impossible de ne pas considérer l'intérêt de cette détection sur le plan social et économique comme l'ont fait plusieurs études américaines même si, avec certains moralistes on se refuse à considérer le problème de l'eugénisme.

3°) Il apparait légitime de proposer l'amniocentèse précoce au couple faisant craindre la naissance d'un enfant anormal. Dans ce cadre, entrent les femmes ayant eu des avortements à répétition, par aberrations chromosomiques et celles qui ont un antécédent de mongolisme par Trisomie libre et l'on sait que même en cas de déroulement normal de grossesse, les risques d'avoir un enfant atteint seraient environ 7 fois plus élevés.

Depuis les travaux de BOUE, l'étiologie des avortements spontanés précoces semble être rattachée dans plus de la moitié des cas à une anomalie chromosomique de l'oeuf. Ici apparait l'intérêt de l'examen du placenta, dans les avortements spontanés du ler trimestre (49) ainsi que l'étude chromosomique de l'oeuf, et en cas d'anomalies génétiques du produit de conception, il semble que la ponction puisse être conseillable en cas de grossesse ultérieure (56).

L'amniocenthèse précoce pourrait être enfin élargie aux grossesses au cours desquelles surviennent des métrorragies du ler trimestre associées à des éliminations hormonales nettement insuffisantes, chez des patientes qui ont déjà eu des avortements par anomalies chromosomiques ou un enfant porteur d'une trisomie libre.

C) Les maladies métaboliques.

La liste des maladies héréditaires du métabolisme qui est ou qu'il sera peut-être possible de détecter in utero est longue.

Nous nous bornerons à étudier très schématiquement les principales erreurs métaboliques pour lesquelles un diagnostic prénatal a déjà été fait.

I. AFFECTIONS DU METABOLISME DES LIPIDES

Ces affections sont rares et bien connues des spécialistes seulement.

1) Maladie de TAY-SACH GM 2 Ganglioside Type I.
Cette affection Heredo-dégénérative de l'enfance ne devient manifeste qu'aux environs du 5eme mois de la vie.

C'est l'accumulation de GM 2 ganglioside dans les système nerveux central qui provoque la maladie. Cette affection est considérée comme exceptionnelle dans la population générale. Elle n'a une incidence élevée que dans la population juive ASKENASIE où un individu sur 30 est porteur génétique de la tare.

SCHNECK (58) a rapporté en 1970 le premier cas diagnostiqué au cours du 2eme trimestre de la grossesse grâce à l'absence quasi totale dans les cellules non cultivées d'Hexosaminidase A.

Mais dans une série suivante portant sur la surveillance de 15 grossesses à haut risque de cette maladie, KABACK et NOWELL (59) insistèrent sur l'insuffisance de crédibilité du diagnostic sur le simple examen enzymatique des cellules non cultivées. Ils insistent sur l'importance de la comparaison des résultats, sur plusieurs échantillons, de surnageant, de cellules cultivées et non cultivées. Ainsi, ces auteurs ont diagnostiqué in utero, sur ces bases, 6 maladies de TAY-SACH dont ils obtinrent la confirmation diagnostic après avortement thérapeutique (5 cas) ou naissance d'un nouveau-né atteint (1 cas).

2) Maladie de NIEMANN-PICK

C'est en 1964 que HORTZ (61) et ses collaborateurs découvrirent que les fibroblastes en culture, de malades atteints de maladie de NIEMANN PICK accumulaient à peu près deux fois plus de sphingomyéline que les cellules Témoin. Ils ont prouvé aussi que des cellules provenant de l'amnios d'un foetus qui s'est révélé par la suite affecté, accumulait également la sphingomyeline(53). C'est dans ce cas la sphingomyelase qui est en défaut.

3) Maladie de GAUCHER.

L'insuffisance de l'activité de la β glucosidase qui a été démontrée dans les fibroblastes de peau (56) des individus atteints, a été retrouvée dans les cellules cultivées du liquide amniotique et un diagnostic a pu être établi in utero (62).

4) La leucodystrophie Métachromatique (Sulfatidose)

Cette maladie a été diagnostiquée in utero par NADLER et GERBIEQ (16). Il est même possible désormais de détecter les hétérozygotes pour la maladie en étudiant l'activité de l'Arylsulfatase A.

Ce diagnostic in utero est en fait difficile car les résultats de l'activité enzymatique des cellules cultivées du liquide amniotique chez les sujets atteints, sont proches de ceux du foetus normal(63).

5) Perspectives

Nous nous contenterons de citer les gangliosidoses généralisées G, JUVENILE GM 1 type II, GM 2 type II ou maladie de SANDHOFF, la leucodystrophie de KRABBE, la maladie de FABRY, la maladie de REFSUM dont le diagnostic prénatal est à la portée des chercheurs, car on a pu détecter um déficit enzymatique dans les cultures des cellules de fibroblastes cutanées d'individus atteints et déterminer le taux d'enzymes dans les cellules cultivées ou non cultivées du liquide amniotique normal.

II. ANOMALIE DU METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

Un certain nombre d'anomalies ont été diagnostiquées par la ponction amniotique.

1) Glycogénose généralisée Type II ou maladie de POMPE.

Elle fut détectée au cours du 2eme trimestre de 9 grossesses par l'étude de l'activité de α 1-4, glucosidase dans les cellules libres et cultivées du liquide amniotique ou dans le surnageant (14.16.44.64).

L'étude au microscope électronique des cellules non cultivées du liquide amniotique a permis à HUGHES au cours de 3 grossesses à haut risque, de déterminer l'atteinte d'un des 3 foetus. Par cette méthode, il a pu mettre en évidence des lysonomes anormalement gonflés de glycogène (65).

2) La Galactosémie

C'est une affection par erreur innée du métabolisme consistant en un déficit en galactose 1 p. uridyl Transferase.

Le diagnostic anténatal de la Galactosémie a pu être fait par l'étude de l'activité enzymatique des cellules cultivées du liquide amniotique prélevé à 33 semaines avant une césarienne. Le diagnostic fut confirmé par l'étude du sang du cordon de l'enfant atteint (14).

Un traitement prophylactique d'exclusion du galactose alimentaire a pu être mis en route. Il semble que les restrictions en galactose doivent débuter dès la 2eme moitié de la grossesse (35).

3) Les mucopolysaccharidoses;.

Dans ces affections, un mucopolysaccharride s'accumule dans certains tissus, dont les fibroblastes de la peau.

On pourrait donc espérer poser le diagnostic anténal de ces affections, en particulier des deux plus communes, les maladies de HUNTER (maladie liée au chromosome X) et de HURLER (Autosomique récessive) en se fondant sur la présence de granules métachromatiques dans les cellules cultivées du liquide amniotique (66).

Ces deux maladies purent être diagnostiquées par cette méthode et confirmées au terme de la grossesse.

En réalité, de combreuses difficultés subsistent :

- la première réside dans le fait que la métachromasie n'apparait pas immédiatement; elle peut, dans les cellules amniotiques, n'apparaitre qu'au bout de 2 à 3 mois de cultures.
- la deuxième est dans le fait qu'apparaissent dans de nombreuses cellules provenant d'individus normaux des colorations métachromatiques.
- Enfin, les cellules provenant d'individus hétérozygotes apparaissent posséder une affinité pour les colorants métachromatiques.

Au total, les chances de trouver un individu pris au hazard dans la population des granis métachromatiques approchant de 7 à 8 %.

Aussi d'autres techniques furent mises au point pour confirmer le diagnostic précédent (67-68) et permirent de poser le diagnostic de maladie de HURLER et de HUNTER après amniocentèse .

IV. AFFECTIONS PORTANT SUR LES ACIDES AMINES.

La fréquence de cette affection est de l'ordre de $\frac{1}{3000}$ enfants vivants à la naissance (17). Le pronostic en est très variable depuis la mort précoce, le retard psychomoteur important jusqu'à des manifestations cliniques mineures plus ou moins accessibles à la thérapeutique.

Un nombre croissant d'enzymes ont été détectés par l'étude des éléments du liquide amniotique (Tableau 2) et rend possible dans un avenir proche, le diagnostic prénatal de ces affections.

DESORDRE	ENZYME DEFICIENT
Arginosuccinicurie	Arginosucinase
Histidineme	Histidase
Hemocystinurie	Cystathionine synthetase
Hyperammoniere Type II	Ornitine Carbamyl Transferas
Hypervalinemie	Valine transaminase
Methyl Malonic acidurie	Valine transaminase
Deficit en X ceto-ornithine transferase	Ornithine α ceto transferas

D'autre part, le liquide amniotique venant en partie de l'urine foetale, il est concevable que son analyse clinique puisse fournir des resneignements sur les affections métaboliques des Acides Aminés, mais cette étude se heurte à de nombreuses difficultés (17). Ainsi reconnaitre une phenylacétonurie avant la naissance, par l'étude chimique du liquide amniotique n'est pas encore faisable.
Aussi, peu de diagnostics ont été portés in utero. Nous les retrouvons ci-dessous.

	NOMBRE	REFERENCE	RESULTATS
Maladie des urines à odeur de sirop d'érable	2	(71)	1 foetus affecté 1 foetus indemne
Homocysténurie	1	(16)	foetus non affecté

V. AFFECTIONS DIVERSES.

Parmi les affections qui ont également fait l'objet de diagnostic anténatal, figurent :

1° Le Syndrôme de LESH-NYHAM

Ce syndrôme d'encephalopathie par Hyperuricémie congénitale est une maladie récessive liée au sexe dont le caractère est un déficit en Phosphoribosyl Transferase. Le diagnostic a été porté in utero (69-70)

2° Déficit en phosphatose Acide Lysozomiale

dépisté par NADLER et EGAN (72).

3° Le Syndrôme Surrénngénital

Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, la détection recourt au dosage du Prégnantriol dans le surnageant. Cette méthode a permis de porter le diagnostic d'atteinte dans 4 cas des 6 grossesses à haut risque surveillées (73-74-75)

Cependant, l'intérêt thérapeutique du diagnostic prénatal est considérablement amoindri du fait que l'élévation du pregnanetriol ne devient significatif qu'en fin de grossesse.

D/ Indications d'après les auteurs étrangers

Dans la statistique la plus importante, celle de GERBIE ET NADLER (76) faite au cours de 331 grossesses, les différentes indications se répartissent ainsi (Tableau 3)

DESORDRE	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE FOETUS AFFECTE
Antécédents de mongoliens ou parents porteurs d'une Translocation	41	10
Mère âgée de plus de 40 ans	119	4
Antécédents de mongolien	67	2
Autres Anomalies chromosomiques	28	5
Maladie récessive liée au sexe	27	12 males
Maladie du métabolisme	49	8
	331	41

Ce tableau montre la prépondérence du diagnostic des anomalies chromosomiques qui représentent 80 % des indications d'amniocentèse précoce. Il montre aussi que le foetus est retrouvé affecté, que dans 11 % des grossesses suspectes.

III. LES INCIDENTS

Les incidents ont des conséquences plus ou moins graves :

- la grossesse peut-être gemellaire et l'amniocentèse n'intéresse qu'un seul oeuf.(50-51). La seule possibilité pour ne pas méconnaitre la présence de jumeaux à cette date est d'utiliser les ultras-sons et de voir deux têtes ce qui n'est pas toujours aisé. Cela est arrivé 5 fois à GERBIE et ses collaborateurs (50).

- les cultures peuvent échouer.
  Nous avons déjà analysé ce problème. Le pourcentage d'échec varie de 20 à 40 % mais ne devrait pas dépasser 10 %.

- La détermination du sexe ou du nombre de chromosome peut être érronée. Ces erreurs sont heureusement rares. Deux cas dans la statistique de GERBIE (1971) sur 234 études chromosomiques. Elles peuvent être dues à la contamination du liquide amniotique par le sang maternel. Si les premiers centimètres cubes du liquide retirés sont teintés de sang, une sage précaution consiste à changer de seringue dès que le liquide s'éclaircit. La croissance rapide en 48 heures de cellules à 46 XX doit être suspecte. La croissance des cellules maternelles diminue en quelques jours et meurent dans la première semaine.

LES ACCIDENTS.

1/ Globalement

Aucune étude n'a été entreprise pour déterminer les conséquences de l'Amniocenthèse précoce. Et seules les complications évidentes sont recherchées dans les séries publiées.

Ainsi, NADLER en 1971 dans sa publication portant sur 256 Ponctions Amniotiques personnelles auxquelles il ajoute 170 autres faites dans un autre centre(76) ne retrouve aucune complication maternelle ou foetale (76).

Ils reconnaissent pourtant qu'une étude approfondie serait quand même nécessaire pour cerner les risques de complications. Ils considèrent que le pourcentage des accidents foetaux serait inférieur à 1 %.

Mais ces accidents existent et l'on ne peut ignorer l'aspect médico légal du problème. Les auteurs anglo saxons expliquent aux parents les avantages et les risques de l'amniocenthèse. Ils n'interviennent qu'après avoir obtenu une autorisation écrite et signée du père et de la mère. Ainsi s'établit un véritable contrat entre les parents et le médecin.

Nul n'ignore qu'en France ces autorisations écrites n'ont aucune valeur légale.

Cependant un certain nombre d'accidents foetaux et maternels sont possibles.

2/ Les Accidents foetuax

Ils sont rares.

- L'infection ovulaire devient -elle exceptionnelle. Dans toutes les publications anglo saxonnes, on trouve mention de cette crainte mais on ne retrouve aucune observation la signalant.
- La blessure du foetus est possible malgré le risque moins important que dans la ponction tardive. Aucune blessure n'a été signalée par GERBIE et NADLER.

- Une hémorragie intra ovulaire se produit si l'insertion du placenta est antérieure et que l'aiguille lèse un vaisseau de la plaque choriale. Cette blessure est évitable si l'on détermine le lieu d'insertion du placenta.
- Les avortements peuvent succéder à une hémorragie intra ovulaire ou à la simple soustraction de liquide. Ils paraissent très rares. NADLER au dernier Congrès de Génétique en 1971, a rapporté 5 avortements sur 324 ponctions. Un seul, survenu dans un délai de 8 jours, peut-être imputé à l'amniocenthèse.

3/ Les accidents maternels

sont exceptionnels.

La mortalité est nulle, la morbidité est très faible. Cependant une hémorragie pariétale ou utérin peut se produire chez les patientes porteuses d'un gène hémophile avec taux de facteur VIII inférieur à 30 %.

L'immunisation d'une patiente rhésus négatif portant un foetus Rhésus positif est possible si le placenta est traversé.

CONCLUSION

Les perspectives ouvertes par les cellules du Liquide Amniotique en cultures ou non et l'étude du liquide lui-même dans le diagnostic prénatal de multiples affections apparaissent immenses.

Il va de soi que le diagnostic prénatal présentera un progrès médical majeur lorsqu'il pourra s'appliquer à toutes les femmes enceintes porteuses soit d'une anomalie chromosomique soit d'un trouble congénital du métabolisme. Actuellement en France, le diagnostic anténatal n'a le mérite que de rassurer certaines femmes dont le foetus est Indemne.

Malheureusement, il convient de se garder pour l'instant de trop d'enthousiasme car on ne peut être en droit d'engager dans cette voie une femme, si on ne peut lui assurer un diagnostic absolu de certitude.

Ainsi, plusieurs points sont à souligner.

- malgré l'apparente rareté des accidents foetaux et maternels, la ponction amniotique précoce n'est pas sans risques. Il est donc essentiel de peser ces risques en regard de l'intérêt qu'offre pour la femme l'exploration du liquide amniotique.
- les techniques d'explorations génétiques, et surtout biochimiques ne sont pas à la portée de nombreux laboratoires, les échecs, outre que la grossesse avance en âge, multiplie les risques inhérants à la ponction en la répétant.
- Dans l'état actuel, le dépistage anténatal des anomalies métaboliques relève encore de l'expérimentation ce qui pose le problème de la légitimité de l'expérimentation humaine.

Par contre, le diagnostic in utero, des anomalies génétiques, trouvent leur justification dans l'efficacité même de la méthode. Il parait légitime de proposer l'amniocentèse précoce aux sujets porteurs de translocation aux femmes de plus de 40 ans, aux femmes ayant eu une première grossesse aboutissant à un malformé par aberration chromosomique et d'une façon générale aux grossesses à risque chromosomique élevé.

Il faut insister sur le caractère exceptionnel de cette détection. D'après EDWARDS, l'indication de la ponction amniotique précoce devrait, en l'état actuel de la science, porter une fois par mois et par million d'habitants, ce qui correspond à une détection de 600 femmes par an en France .

Aussi la pratique de l'amniocentèse précoce pourrait être réservée à 1 à 3 centres qui suffiraient à couvrir la France entière et qui disposerait de laboratoires et d'équipes hautement spécialisées.

Enfin, le dernier point à soulever, n'est pas le moindre, c'est essayer de faire concilier les conséquences du diagnostic d'atteinte génétique du foetus et la loi française de 1920.

Si cette décision d'interruption de grossesse était possible, elle ne pourrait l'être qu'après consultation du Généticien, du Gynécologue accoucheur, des parents et du biologiste qui sera responsable du diagnostic. La sélection des parents devra être extrêmement soigneuse et tenir compte des facteurs psychologiques et moraux.

C O N C L U S I O N S

Un des problèmes actuels essentiels de l'obstétrique, est la diminution de la mortalité et de la morbidité foetale.

Parmi les nombreuses techniques qui se sont développées au cours de ces dix dernières années, pour apprécier in utero, un état pathologique du foetus, l'étude du liquide amniotique obtenu par amniocentèse, tient une place de choix.

Ce liquide représente une voie d'approche les plus sûres de l'état foetal dans l'utérus puisqu'il semble que toute atteinte pathologique de celui-ci retentisse sur son milieu ambiant.

Les recherches sur le liquide amniotique se concentrèrent tout d'abord sur les renseignements qu'il pouvait fournir en fin de grossesse. Mais il est apparu très vite séduisant d'étendre le champ des investigations dès le deuxième trimestre de la grossesse. Dès lors, se sont ouvertes les immenses perspectives du diagnostic prénatal des anomalies génétiques.

A M N I O C E N T E S E T A R D I V E

Nous avons insisté dans les Amniocentèses tardives, sur l'importance de la TECHNIQUE. Cette technique repose sur le trépied fondamental que sont :

- une localisation placentaire préalable
- une aseptie rigoureuse
- un opérateur expérimenté.

Nous associons, pour notre part, un critère supplémentaire qui représente la voie d'abord sus pubienne préférentielle lorsque les conditions locales le permettent.

Les ACCIDENTS ET LES INCIDENTS de cet examen ont diminué dans leur fréquence et leur gravité, grâce à cette technique stricte et précise. Et si ces accidents sont actuellement rares dans les publications actuelles, il faut se souvenir que sur un ensemble de 20.000 ponctions amniotiques tardives déjà faites ,

la mortalité maternelle est de l'ordre de 1 pour 10.000 et qu'un foetus sur 1000 est mort des suites de l'amniocentèse.

la morbidité foeto maternelle est inférieure à 1 pour 100. Elle est le fait d'accidents et d'incidents foetaux plus que maternels .

- le choix d'un meilleur site de ponction a fait diminuer la possibilité d'atteinte foetale ou cordonale.
- l'aseptie chirurgicale a pratiquement fait disparaitre l'infection foeto-maternelle;
- aussi, l'atteinte placentaire demeure le risque majeur dans ses conséquences maternelles et foetales. Cependant, la localisation placentaire permet d'éviter son traumatisme.

Nous avons montré l'élargissement des INDICATIONS de l'amniocentèse tardive.

Elle est devenue depuis ces dernières années, un examen de pratique courante au cours des grossesses dites "à hauts risques". Elle semble cependant, comme le montrent les résultats de nos 200 ponctions amniotiques tardives, peu fréquente pour l'ensemble des grossesses, puisqu'elle n'a été pratiquée en 1972, que sur 2 % des femmes ayant accouché à la Maternité de PORT-ROYAL, dans le service du Professeur VARANGOT.

L'incompatibilité foeto-maternelle avec allo-immunisation au facteur rhésus, reste encore une des principales indications de la ponction amniotique, puisqu'elle représente encore en 1972, 40 % de nos indications. Par référence au diagrame de LILEY, où l'importance de la bilirubinamnie est appréciée par spectrophotométrie, cet examen est essentiel, qui, chaque fois qu'il y a une suspicion de l'atteinte foetale, va la confirmer, en

préciser sa gravité, son évolution et de faire décider de la conduite thérapeutique.
La pratique de l'amniocentèse représente donc un progrès considérable dans la surveillance des immunisations anti-rhésus et en particulier, elle évite le déclenchement du travail pour un enfant rhésus négatif ou peu atteint.

L'apport de l'étude du liquide amniotique au diagnostic de la souffrance foetale progressive, n'est pas négligeable : de nombreux paramètres ont été recherchés pour apprécier le danger que craint le foetus in utero. Les dosages d'OESTRIOL AMNIOTIQUE ont vu leur intérêt pratique diminuer par leur difficulté technique du dosage et du fait qu'ils ne prennent une valeur significative qu'à des taux très bas, inférieurs à 100 g/l. L'étude d'autres paramètres biochimiques, n'a pas fait jusqu'à présent, la preuve de leur intérêt dans les détections d'une souffrance foetale chronique. En revanche, la recherche spectrophotométrique du MECONIUM permet de préciser la réalité d'une menace imminente pour le foetus.

Mais, en cas de diagnostic de souffrance foetale in utero, se pose le problème de la date de l'interruption de la grossesse, et une des indications les plus intéressantes de l'amniocentèse, est l'appréciation de la maturité foetale.

La détermination du pourcentage des cellules oranges permet d'apprécier la maturité CUTANEE.

Le taux de créatinine est le témoin de la maturité RENALE.

L'appréciation de la maturité PULMONAIRE est capitale. Il est maintenant possible de prévoir, avec une quasi certitude, avant la naissance, l'existence d'une maturité pulmonaire compatible avec une vie aérienne normale, par l'étude du rapport Lecithine sur sphingomyéline($\frac{L}{S}$). On peut, pour étudier celui-ci, soit employer la méthode chimique de GLUCK ou la rapide méthode physique dite des Bulles de CLEMENTS.

Et l'on peut affirmer comme l'ont montré notamment les travaux faits dans le service du Professeur VARANGOT, que l'enfant ne fera pas de maladie des membranes hyalines lorsque le rapport $\frac{L}{S}$ est supérieur ou égal à 2 et que le Test de CLEMENTS est positif dans 3 tubes.

L'étude du liquide amniotique apporte des éléments au diagnostic des malformations foetales.

- par l'AMNIOGRAPHIE qui permet de dépister les malformations digestives et des tissus mous qui échappent au simple cliché radiologique.
- par le caractère suspect de malformations du système nerveux central que semble montrer un taux anormalement élevé de l'ALPHA FOETO PROTEINE et de BILIRUBINE en dehors de tout problème d'immunisation Rhésus.

Nous avons aussi montré que l'amniocentèse pouvait être employée dans un but thérapeutique.

- quand elle est intégrée à une TRANSFUSION IN UTERO
- pour DECOMPRIMER UN HYDRAMNIOS aigu ou subaigu
- enfin c'est par elle qu'on a pu réaliser récemment les études d'apport nutritionnels dans les cas d'HYPOTROPHIE FOETALE.

Ces indications tardives, bien codifiées actuellement et dont nous recevons tous les jours des renseignements précieux, doivent s'opposer aux indications précoces qui sortent à peine du stade expérimental mais qui semblent d'un grand avenir.

A M N I O C E N T E S E P R E C O C E

Nous avons soulevé dans les amniocentèses précoces, les nombreux problèmes qui persistent :

La TECHNIQUE nécessite quelques modifications par rapport aux amniocentèses tardives.

Les ACCIDENTS et les INCIDENTS ne semblent pas, à la lueur des 2500 ponctions amniotiques précoces, déjà faites, être différents et plus fréquents que dans la ponction amniotique tardive et la morbidité doit être chiffrée aux alentours de 1 %.

Mais cette première impression mériterait une confirmation car il est essentiel de peser les risques en regard de l'intérêt qu'offre pour une femme, l'exploration précoce du liquide amniotique.

Les INDICATIONS sont de trois sortes :

- Les maladies récessives liées au sexe.
- les Anomalies chromosomiques
- les maladies métaboliques

Et dans l'état actuel de nos possibilités de dépistage, il semble que la détermination anté-natale des anomalies métaboliques soit encore du domaine de la recherche. Par contre, le diagnostic intra utérin des anomalies chromosomiques trouve une justification dans l'efficacité même de la méthode. Il parait légitime de proposer l'amniocentèse précoce aux sujets porteurs de translocation, aux femmes ayant eu une grossesse aboutissant à un malformé, par aberration chromosomique et d'une façon générale, aux grossesses à"risques génétiques élevés".

Ces indications d'ordre génétique, peuvent avoir pour CONSEQUENCES

- de rassurer certaines femmes dont le foetus est indemne
- soit d'interrompre la grossesse lorsqu'il est prouvé scientifiquement que le foetus est anormal.

Mais de nombreux points techniques et juridiques restent encore à résoudRe.

Rennion

P L A N

INTRODUCTION

I. AMNIOCENTESE TARDIVE

A. Définition et généralités Page 3

B. Technique Page 5

1) Généralités
2) Examen obstétrical
3) Localisation placentaire
4) Choix du site de ponction
5) Technique opératoire
6) Conclusion

II. AMNIOCENTESE PRECOCE

I. Définition et historique Page 60

II. Technique Page 62

A) Principes
B) Dates
C) Localisation Placentaire
D) Voie d'abord et matériel

III. Etudes appliquées au liquide amniotique

A) Les milieux étudiés
1. surnageant
2. Etude des cellules isolées
3. Les cultures cellulaires

B) Problèmes liés aux études sur le matériel cellulaire
1. Réussite des cultures
2. Validité et interprétation des Résultats.

C) Conséquences.pratiques.

C. INDICATIONS DE L'AMNIOCENTESE.

A/ Indications dans un but diagnostic et thérapeutique

I. Amniocentèse dans les Iso Immunisations Anti RH

A) Généralités

B) Principes de la surveillance

1° Dosages des pigments biliaires dans le liquide amniotique.

a) Dosage chimique

b) Dosage spectrophotométrique

1. Etude des densités optiques
2. Les courbes d'absorption
3. Causes d'erreur.

2° Interprétations des Résulstats des examens Specto photométriques.

C) Indications.

II. Appréciation de la souffrance foetale

1) Dépistage de la souffrance foetale par la recherche du méconium.

a/ Coloration du liquide amniotique et signification de l'émission du méconium.

b/ mise en évidence de cette émission de méconium.

2) Dosage de l'oestriolamnie

III. Appréciation de la maturité foetale.

1) L'examen cytologique

2) L'étude de la bilirubine amniotique

3) Examen clinique du liquide amniotique

1/ Créatinine

2/ Phospholipides

IV. L'amniocentèse dans le dépistage des malformations foetales

a/ L'amniographie
b/ La bilirubine Intraamniotique
c/ L'alpha foeto protéine

B/ Indications de la ponction amniotique dans un but thérapeutique.

1/ l'hydramnios
2/ La T. FIU.
3/ Le déclenchement d'un oeuf mort
4/ Le traitement de l'hypotrophie par injection intra amniotique d'acides Aminés.

D. ACCIDENTS ET INCIDENTS

1/ Généralités
2/ Analyse des différents accidents

a) accidents et incidents maternels
1/ mortalité et accidents
2/ Incidents
. Epanchement sanguin
. élévations thermiques
. Incidents divers

b) Accidents et Incidents foeto placentaires

a/ mortalité foetale
b/ Piqure des téguments
c/ Perforation d'organe noble
d/ Lésion placentaire
e/ Lésion du cordon
f/ Infection amniotique

C) Incidents et Accidents foeto Maternels.
1/ Transfusion F.M.
2/ Prématuré.

B I B L I O G R A P H I E

AMNIOCENTESE TARDIVE

1 . BEVIS (D.C.A) Lancet 1. 395.398 Fév. 1952

2 . LILEY (A.W) New Zealand Jour. of Med 59 : 581-586 Déc. 1960

3 . MAYER (M) GUERITAT (P) DUCAS (P) et LEWIS
Presse Médicale 69 : 2493 - 2495 Déc. 1961

4.. RUTTNER Obst. and Gynecol. 28. 601-603 1966

5 . FREDA (VJ) Amer. Journ. Obst. and Gynecol. 92. 341-345 1965

6 . KOUACS KARKAS Amsterdam. Experta Foundation 1967 p. 393-397

7 . SIDOUN (S) Thèse de Médecine Nancy 1968

8 . BOUTIS (J) and PAUL (JV) Obst. and Gynecol. 35, 175-177; 1970

9 . RYAN (G) GARY (M) and Coll. Obst. and Gynec.40 n°5, 702-705,Nov.1972

10. RAVINA (JM) Presse Médicale 1968, 76 n° 1 331.32

11. LILEY (AW) New England Journal of Médecine 1965; 272, 731-32

12. FREDA (V.J) Am. J. Obstet. Gynec. 1965. 92. 341.74

13. KUBLI (T) GEBORTSH. FRAUENHEIK, 1966.26, 1244 ,55

14. STRAND (A)Amsterdam, Experta Medica Found, 1967, p. 398-399

15. CURTIS (A) Obst and Gynecol. 194-198 40 n° 2 1972

16. MAGNIN (P) THOULON (JM) VAITON(JC) Journal des Agrégés Vol.5
6 juin 1972

17. SCRIMGEOUR A.V. Proceding of the Roy. Soc. of Med. 11 novembre
1971, 64, n° 11, 1135-37

18. BANGS J. Am. J. obst. Gyn. 114 n° 5 1 Nov. 1972

19. DUMONT Cahier Médicaux Lyonnais Vol. 48 n° 6 11 fév. 1972

20. QUEENAN (JT) ADAMS (D.W) Obst. and Gynecol. 1965,1, 302-307

21. FREDA (JV) Am. Journ. Obst. Gyneco, 89, 488-494. 1964

22. BURNETT (R) WILLIAM (R) ANDERSON (MD) Journ. of. Iowa

23. WALKER (WS) and All. British J. Of Med. 1969, 1, p605-608

24. WILLIAM (J) ALPERN (SV) Am; J. Obst. and Gyn. 8, 1123-28, 1966

25. FAIRWEATHER (DVI) WALKER (WS) Journ. obst. and Gyn.
British Cwth. 1964. 71, 48.53

26. FAIWEATER (DVI) et WALKER (WS)Journ. Obst. and Gyneco Brit.
Cwth . Lancet 2 : 1190-1193 1963

27. PARNS (V) Am. Journ. Obst. and Gyneco 1958, 724-726; 75
28. FREE, MAC DONALD Aust. Journ. Obst. and Gyn 1970, 10,139
29. FREDA (VJ) Am. J. Obst. Gynec. 92, 341-374, 1965
30. CREASMAN W.T. , LAURENCE (RA) JAMA 204, 949-52, 1968
31. SCHREINER (WE) AMSTERDAM, Experta Medica Found., 1967 p. 379. 385
32. WILLIAM (E) STRANORTHY. Lancet 1 : 330-332 Fév. 1952
33. BEECHAM (CT) Am. J. Obst. Gyn. 1962, 83, 1053-1057
34. MAC KAY (EV) Aust. J. Obst. Gyn. 1961, 1, 78
35. SJOSTEDT (S)Am. J. Obst. Gyn. 1958, 76, 1220-1226
36. PARRISH (V)Am. Journ. Obst. and Gyn. 1958, 75, 724-728
37. ROBERTSON (JG) Brit. Med. J. 1964, 2, 147-151
38. WESTBERG (J.A) MARGOLIS (A.J) Am. Journ. Obst. and Gyn. 92 : 583-91, 1965
39. HORMANN (CA) British Med. Journal 2, 594-597- 1964
40. KARNICKI (J) British Méd. Journal 2, 525-27, 1964
41. BERNER (J)Obst. and Gyn. Oct. 72, 40,4 , 599-604
42. MISENHEIMER (MR) Am. Journ. Obst. and Gyn. 1966, 94, 1133- 5
43. CRYSTLE (CD) RIGSBY (WC) Am. Journ. Obst. and Gyn. 1970, 106,310-11
44. BOWMAN (JM) POLLOCK (JM) Pediatrics 1965, 35, 815-35
45. WANG (MY) Am. journ. Obst. and Gynec. 1967, 97, 1123-8
46. WILTCHIK (S.G.)SWARTZ (RN) Obst. and Gyn. 1968, 28. 641-45
47. JACQUOT (D) Cahier Med. Lyonnais 11 fév. 72, 48,6
48. SCHWEITZ Thèse de Médecine Nancy 1970
49. HAROLD (J) Am. Journ. Obst. and Gyn. 1966, 94, 8-12
50. QUEENAN (JT) and All. Obst. Gynec. 1964, 24- 530.2
51. CASSADY (G)Am. Journ. Obst. and Gyn. 1967, 97, 395-99
52. PEEDLE (LS)Am. Journ. Obst. and Gyn. 1968, 100, 567-9
53. POWEL (LL) Am. Journ. Obst. and Gyn. 1968, 101, 153-70
54. ZIPURSKI - POLLOK Lancet 2, 1963- 493-495
55. HOPKINS (v) Am; Journ. Obst. and Gyn. 1970 108, 2, 267-68
56. KENDALL-CLAYTON Obst. and Gyn. 1969- 23, 915-917
57. STREIFF (F)et coll. Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Franc. 1968, 20, 483-86
58. FARELL (AGW) 6e Congrès de Gyn. et Obst. New. York 1970
59. AICKIN (V) J. Obst. Gyn. British Cwth. 1971, 78. 149-154
60. PAUL (VS) et BOUTIS (AB) Obst. and Gyn. 1970, 35-175

61. WALKER (L)DAVIS (JV) Lancet 1966. 1.77
62. ANSENSIO (SM) Am. Journal. Obst. and Gynec. 1966, 95, 1129
63. CARY (W) New. J. Australia 1960,2, 778
64. CROSBY (WM) MERRILL (JA) Am. Journ. Obst. and Gynec. 1965, 92.53
65. PINON (P)Progrès en Obstétrique. Editions Médicales Flammarion
66. BOWMAN (J.M) JEWISH MEMOR. Hosp. Bull. 1965 10, 34
67. BARTSH (F)IIe Symposium International de l'Incompatibilité Foeto maternelle . Bruxelles 1968
68. HUCHET (J.) DAVID (G.) Revue du Praticien . Tome XVIII n°27 1970
69. BLANCHARD (A) MERGER (2)J. de Gyneco Obst. et biologie de la reproduction. Mars 72 Tome 1
70. RICHON (J) et Coll. Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Franc. 1970, 22, 250-52
71. GIRAUD (JR)et coll. J. de Gynec Obst. et Biol. de la Reprod. 72.1.309-322
72. MAGNIN (P) BETHOUX (R) Bull. Fed. Soc. Gyn. Franc. 1969. 21-254.257
73. BROSENS (J.) GORDON (H) J. Obst. Gynoec. Brith. Cwth. 1966.73,88-90
74. CENTENE (S) Thèse de Médecine Paris 1971
75. HENRION (R) CENTENE (S) Bull. de la Féd. des Sociétés de Gynet.Obst. 1970,22,4. 393
76. PITKIN (RM) ZWIREK (SJ) Am. Journ. Obst. and Gynec. 1967,98,1135-39
77. DUMONT (M) LANSAC (J) PAGE (Y) J. Med. Lyon. 1972
78. HENNEMANN(C) ANDERSON (GV) Am. Journ. Obst. and Gynec. 1970,108, 365-377
79. O'LEARY (JA) BEZJIAN (J) Obst. and Gyn. 1971, 38, 375-378
80. BREZENKI (JJ) POMERANCE (W) Am. journ. Obst. and Gynec. 1968, 102-6
81. NELSON (GH) Am. Journ. Obst. and Gynec. 1969, 105, 1072-1077
82. GLUCK (J.) Am. Journ. Obst. and Gynec. 1971 109-3
83. BHAGWANANI (SG) FAHMY (D) Lancet 22- 1. 1972 159
84. CENTENE(J) CEDARD (L) , AMIEL TISSON(C) HENRION(R) VARANGOT(J) J. Gyn. obst et Bio. Reprod. 1972 1. 407-416
85. CEDARD (L) AMIEL TISSON (C) CENTENE (J) HENRION (R) Am. Journ. Obst. and Gynec. 1973, 115,2
86. HENRION(R) Vie médicale (sous presse)
87. CEDARD (L) CENTENE (J) DALLOT (E) HENRION (R) Communication au 22eme Congrès d'anesthésie et Réanimation Paris . Mars 1972

88. CLEMENTS New. Engl. J. Of Med. 1972, 286p. 1077. 9
89. KITTRICH (M) Cité par (48)
90. DELLENBACH. MULLER Société Gyn. et Obst. Juin 1969. Tome 21 n°5
91. DELLEN BAC. MULLER Encyclopédie Med. Chirurgicale Obstétrique Tome III.
92. GROS Journal de Radiologie 1969 50-5 bis.
93. JONASSON (LE) Am. Journ. Obst. and Gynec. 1970 106, 8, 1196
94. JONASSON (LE) Acta obst Gyn Scandinav. 1968 -47-300
95. OJALA (A) Acta Gyn. et obst. Scandin. 1971. vol.50.200
96. BROCK et SUTCLIFFE Presse médicale 1972 n°45
97. SANTARELLI (J) DUVAL (JC) Rev. Franc. Gynec. 1972. 67,8-9;451-464
98. RENAUD (R) et coll. J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1972 n°1. , 3

AMNIOCENTESE PRECOCE

1 . RIIS (P.) FUCHS (F.) Lancet, 1960, 2,180
2 . JACOBSON (C.B.) BARTER (R.H.) Amer. J. Obstet. Gynec. 1967, 99,796
3 . FUCHS (F.) RIIS (P.) Nature, 1956, 177, 330
4 . FUHCS (F.) FREIELESLEBEN (E.) KNUDSEN (E.E) RIIS (P.) Lancet, 1956, 1, 996
5 . MAKOWSKI (E.L) PREM (K.A.) KAISER (I.M.) Science, 1956, 123, 542
6 . SHETTLES (L.B) J. Obstet. Gynec. 1956, 71, 834
7 . MILUNSKI (A) LITTLEFIELD (JW) New Engl. J. Med. 1969 281.1128
8 . PLENTL (AA) Clin. Obst. Gyn. 9, 427-439, 1966
9 . OSTERGARD Obst. and Gyn. Survey 25, 297-319, 1970
10. DELECOUR (M) MONIER (JC) CODACCIONI (X) Journ. d'obstet. Gynec. 1970, 69, n° 5 p. 511
11. SHINA (S) Journ. Obst. Gyn. Of Brit Cwth 77. 211-214 mars 1970
12. FUCHS (F.) Clin. Obst. Gynec., 1966 9, 565
13. NADLER (H.L) Medical Progress 1967 74 n° 1 p 132-143
14. NADLER (M.L) Pediatrics, 1968, 42, 912
15. VALENTI (c) and All. Journ. Lab. et clin. med. Fév. 1969 p. 355-360
16. NADLER (H.L) GERBIE (A.B.) New Eng. J. Med. 1970, 282, 596
17. BAUDET (JH)COLLAU (JP) Actualité en gynécologie . Laboratoire Sandoz n° 9
18. BEUTLER (JJ) REISS (HE) Journ. Obst. and Gynec. Brit. Cwth 1970, 77, 902-07
19. JACOBSON (CB)BARTER (RH)Amerc. J. Obstet. Gynec. 1967 99.796
20. MILUNSKI (A) New Engl. of. Med. 1969, 281, 1128
21. BELAISH (BJ) Concours Médical Jan. 72 94-6785
22. GOTTESFELD (V) Am. J. Obst. Gynec. 96. 538 -547 1970
23. DONALD (I) Journ. Pediat. 75, 1969 326-333
24. THOULON (M) Cahier médicaux Lyonnais 48, 6, Fév. 72
25. NANDLER (HL) GERBIE (AB) Am. J. Obst. Gynec. mars 71, 109, 5 765,768
26. EDWARDS (J.M) Lancet, 1956, 1956,1,579
27. GREGSON (N.M.) Lancet 1970, 1, 84
28. GUIBAUD (S) et (P) Lyon. Médical 1970 36, 547-560

29. UHLENDORF (B.W.) MUDD (S.H.) Science 1968, 160, 1007
30. SHIH (V.E.) LITTLEFIELD (J.W.) Lancet 1970 2,45
31. SHIH (V.E.) SHULMAN (J.D.) Clin. Chim. Acta 1970 27,73
32. KABACK (M.M) HOWELL (R.R.) New Eng. J. Med. 1970, 282, 1336
33. OKADA (S.) O'BRIEN (J.S.) Science 1969, 165 698
34. COX (R.P.) DOUGLAS (G.) HUTZLER(J.) LYNFIELD(J.) DANCIS (J.) Lancet 1970, 1, 893
35. NADLER (HL) Year Book 1972
36. EDWARDS (J.H) Lancet 1970, 1, 608
37. BELLER (FK) ROSENBERG (J) Am. Journ. Obst. Gyn. 1972. 112.534
40. SERR (D.M) SACHS(L.) DANON(M.)Bull. Res. Counc. Israel 1965,53,137
41. FUSH (F.) and RIIS(P) Nature 1956 177-330
42. ABBO (G.) ZELLWEGER (H) Lancet 1970, 1, 216
43. NELSON (M.M) EMERY (A.E.H.) Brit. Med. J. 1970., 1, 523
44. NADLER (H.L) EGAN (T.J.) Eng. J. Med. 1970, 282, 302
45. COLLMANN (RD) S TOLLER (A) Amer. J. Public Health 52, 813-29,1962
46. PENROSE (L.S.) Smith (G.F.) J et A Churchill London 1966
47. PAPIERNIK-BERKHAUER E. DAYAN LINTZERM Fertil Orthog. 3,2,83,1971
48. PETIT G. PREVOST G. Hermann Paris 1967
49. COHEN J. Fertil. Orthog. 3,4,183, 1971
50. NADLER (H.L) GERBIE (A) Obst. and Gynec. Nov. 71 38 n°5, 789-799
51. DE MARS (R.) SARTO (G.) FELIX (J.S.) Science 1969, 164, 1303
52. SACHS (L.) FELDMAN (M.) DANON (M.) Lancet ,1956, 2, 356
53. EDWARDS (J.H.)Lancet 56, 1,579
54. DANES (B.S) BEARN (A.G.) J. Exper. Med. 1966, 123,1
55. STEELE (M.W.) BREG (W.R.) Lancet 1966, 1,383
56. MILUNSKY, A. XIII International Congress of Pediatrics, Vienna, Austria, Aout 13, 71
57. MILUNSKY A. J. Pediatr. 73: 303, 1971
58. SCHNECK L. FRIELAN D.J. VALENTI C. Lancet 1 : 582, 1970
59. O'BRIEN(J.S.) OKADA (S.) FILLERUP Science 172 : 61, 1971
60. O'BRIEN (J.S.) New England J. Med. 284-893, 1971
61. HOLTZ (A) Fed. Proc. 1964, 23, 128
62. NADLER (HL) Year Book Medical 1972 by Green hill Chicago
63. KABACK (M.M) HOWELL (R.R) New England J. Med. 282: 1336, 1970
64. EPSTEIN, (C.J) BRADY (R.) O; Am. J. Human Génétics 23:353,1971

65. HUGHES (E.C) Amerc. J. Obstet. Gynec. 1967, 99, 805
66. MATALON (R) Lancet 1, 946 1970
67. FRATANTONI(J.C.) NEUFELD (E.F) UHLENDORF (B.W.) JACOBSON(C.B)
New Eng. J. Med. 1969, 280, 686
68. HATALON. Cité par NADLER Year Book 1972
69. DE MARS(R) SARTO (G) Science 164 : 1303, 1969
70. BOYLE (JA) Science 169, 688, 1970
71. DANCIS (J.) Communication à la conférence du Diagnostic Anté Natal
Juin 1970 Chicago
72. NADLER (H.L) New. Engl. J. Of Med. 282 : 302, 1970
73. JEFFCOATE(T.N.A.)FLIEGNER (J.R.H.) RUSSEL(S.H.) DAVIS (J.C) WADE(A.P
Lancet 1965, 2, 553
74. FUCHS, (F.) Amer. J. Obstet. Gynec. 1967, 99, 806
75. NICHOLS(J.) Lancet 1970, 1, 83
76. NADLER (HL) GERBIE (AB) Obst. Gyn. 38.5. Nov. 1971

Vu, le Président

Signé : R. HENRION

Vu, le Doyen

SIGNÉ : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie
de PARIS

SIGNÉ R. MALLET